

Nucleophile Substitutionen an Chlorpyrimidincarbonsäurederivaten

Dem Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

eingereicht von

Master der Chemie Yevgen Blyumin
aus **Kiew**

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Neunhoeffter
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Yu. M. Volovenko
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Reggelin
Tag der Einreichung:	13.04.2004
Tag der mündlichen Prüfung:	24.05.2004

Darmstadt 2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1998 bis Juni 2000 auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Yu. M. Volovenko an der Kiewer Taras Schevchenko Universität begonnen und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Neunhoeffer im Clemens-Schöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit vom September 2001 bis Februar 2004 fortgeführt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in

1. E. V. Blyumin, H. Neunhoeffer, Yu. M. Volovenko, Nucleophilic Substitution in Some 5-Halopyrimidines, Book of Abstracts, 19th International Congress of Heterocyclic Chemistry; Colorado, USA, **2003**.
2. E. V. Blyumin, Yu. M. Volovenko, H. Neunhoeffer, S.V. Shishkina, R.A. Zubatyuk, O. V. Shishkin, Reaction of 2-Hetarylacetonitriles with ethyl 2-alkylsulfanyl-4-chloro-5-pyrimidinecarboxylates. Synthesis of new condensed pyrimidines. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5733-5740.
3. E. V. Blyumin, Yu. M. Volovenko, Reactions of 5-chloro-2-methylsulfonyl-4-pyrimidinecarboxylic acid and its esters with amines. The inversion of reactivity in a pyrimidine ring. *Mendeleev Communications* **2000**, 6, 237-238.
4. Yu. M. Volovenko, E. V. Blyumin, Nucleophilic substitution in some 5-chloropyrimidines. Synthesis and properties of condensed pyridopyrimidines. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5185-5191.
5. Yu. M. Volovenko, E. V. Blyumin, Unexpected formation of pyrimido[4,5-c]quinolizines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds (NY) (Translation of Khim. Geterotsikl. Soedin.)* **1998**, 34, 1442-1443.
6. Yu. M. Volovenko, E. V. Blyumin, Nucleophilic substitution in a series of 2-methylsulfonyl-5-chloropyrimidine-4-carboxylic acid derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds (NY) (Translation of Khim. Geterotsikl. Soedin.)* **1998**, 34(3), 324-328.

Für meine Eltern

*„Wenn du auch verloren hast, verlass den ausgewählten Weg nicht
- die Niederlage ist ein Teil des Weges zum Sieg“*

V.V. Lobanovsky

Dank

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hans Neunhoeffler für die gastfreundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, vielseitige Unterstützung während meines Aufenthalts in Deutschland, sowie die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen, die stete Diskussionsbereitschaft und den Beistand bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Yu. M. Volovenko (Kiew) möchte ich für die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen und die stete Diskussionsbereitschaft danken.

Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) danke ich für die Bereitstellung eines Stipendiums.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die stete Hilfsbereitschaft und das freundliche Arbeitsklima.

Herrn Dr. M. Mättner und Herrn P. Unruh gilt mein Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit in der wenigen verbliebenen Freizeit.

Frau K. Jungk und Herrn Dr. S. Braun (TU Darmstadt) sowie Herrn M. Smirnov (Kiew) gilt mein Dank für die schnelle Anfertigung der NMR-Spektren und die freundliche Diskussionsbereitschaft sowie besonders Herrn K.-O. Runzheimer für die zuverlässige Aufnahme zweidimensional korrelierter Spektren trotz der teilweise geringen Probenmengen.

Für die sorgfältige Aufnahme der Massenspektren und die schnelle Anfertigung hochaufgelöster Massenspektren möchte ich Frau A. Büttgen und Herrn Prof. Dr. J. J. Veith danken.

Ferner möchte ich Frau R. Lewerenz für die Durchführung der Elementaranaylsen sowie Herrn Prof. Dr. H. J. Lindner, Frau S. Foro (TU Darmstadt), Herrn Prof. Dr. O. V. Shishkin und Herrn R. Zubatyuk (Kharkov, Ukraine) für die Anfertigung der Röntgen-strukturanalysen danken.

Anmerkungen

Im Text hochgestellte arabische Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf Literaturzitate. Die im Text hinter die Verbindungsnamen in runde Klammern gesetzten Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnamen im Text verwendet.

Bei Abbildungen von Verbindungen, die im tautomeren Gleichgewicht vorliegen, wird der Übersichtlichkeit wegen nur eines der möglichen Tautomeren dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung	MS	Massenspektrum
abs.	absoluiert	NMR	Kernmagnetische Resonanz
Ar	Aryl	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
EI	Elektronenionisationsmassen- spektrometrie	NOESY	Kern-Overhauser und Austauschspektroskopie
t-Bu	<i>tert</i> -Butyl	Nu	Nucleophil
Et	Ethyl	Ph	Phenyl
COSY	Correlated Spectroscopy	R_f	Retentionsfaktor
DC	Dünnschichtchromatographie	RT	Raumtemperatur
dest.	destilliert	RF	Siedetemperatur(Rückflusstemperatur)
DMF	Dimethylformamid	s.	siehe
DMSO	Dimethylsulfoxid	S.	Seite
FD	Felddissoziationsmassen- spektrometrie	Schmp.	Schmelzpunkt
Het	Heterocyclus	Tab.	Tabelle
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	tert.	tertiär
HRMS	Hochaufgelöstes Massenspektrum	THF	Tetrahydrofuran
IR	Infrarot	vgl.	Vergleiche
i. Vak.	im Vakuum	Zers.	Zersetzung
Me	Methyl		

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Problemstellung	1
1	Nucleophile Substitution an 5-Halogenpyrimidinen.....	1
	Literaturübersicht	1
1.1	Allgemeines.....	1
1.2	Einflussfaktoren auf Eigenschaften des Pyrimidins.....	2
1.3.	Nucleophile Substitutionen im Pyrimidinringsystem	4
1.3.2	Nucleophile Substitutionsreaktionen in der 5-Position.....	8
1.3.3	Nucleophile Substitutionsreaktionen von 5-Halogenpyrimidinen nach dem S_N^{ipso} Mechanismus	9
1.3.4	„Anomale“ nucleophile Substitutionsreaktionen unter Beteiligung von 5- Halogenpyrimidinen.....	13
1.3.5	5-Halogenpyrimidine in katalysierten nucleophilen Substitutionsreaktionen ...	16
2	Problemstellung.....	19
II	Ergebnisse und Diskussion	23
1	Nucleophile Substitutionsreaktionen an Derivaten der 5-Halogen-2- methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren 92	23
1.1	Darstellung der verwendeten 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4- carbonsäuren 92	23
1.2	Acylierung der Hetaryl-2-acetonitrile 96 mit 5-Chlor-2-methylsulfonyl- pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (97). Darstellung von 2-[5-Chlor-2- (methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrilen 98	24
1.3.1	Darstellung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4- yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen 105 und 2-	

	[5-Chlor-2-(methylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen 106	30
1.4	Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen 98 mit Nucleophilen	32
1.4.1	Reaktionen der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile 98b,d,h mit Aminen und Mercaptanen	32
1.4.2	Umsetzung von substituiertem 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen 105 mit Aminen	34
1.4.3	Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (98k) mit primären und sekundären aliphatischen Aminen. Synthese der Pyrimido[4,5-c]chinazoline 115	35
1.5	Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen 98 mit tertiären Aminen. Darstellung und Eigenschaften der kondensierten Pyridopyrimidine 117-122	40
1.5.1	Umsetzung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen 105 mit tertiären Aminen. Synthese von 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitrilen 133-139	48
1.6.1	Umsetzung der kondensierten Pyridopyrimidine 117-122 und 133-139 mit aliphatischen Aminen	54
1.6.2	Umsetzungen von kondensierten Pyridopyrimidinen 118b, 121 mit Alkoholen und CH-aciden Substanzen	57
1.6.3	Umsetzung von 3-(Methylsulfonyl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (118a) mit Pyridinen 150	59
1.7	Umsetzung von 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren 92 mit Aminen. Synthese und Eigenschaften der 2-Amino-5-halogen-pyrimidin-4-carbonsäuren 155	62
1.8	Umsetzungen von 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-amiden 162 mit Nucleophilen	67

1.9	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethyl- ester (172) mit Nucleophilen.....	76
2	Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure- ethylestern 184 mit Hetaryl-2-acetonitrilen 96.....	84
2.1	Allgemeines	84
2.1.1	Umsetzungen von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure- ethylestern 184 mit Nucleophilen.....	85
2.2	Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure- ethylestern 184a,b mit Hetaryl-2-acetonitrilen 96	87
III	Zusammenfassung.....	100
IV	Experimenteller Teil.....	111
1	Synthese von 5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-carbonsäure 103a	114
2	Synthese der Nitrile 98, 105, 106.....	114
2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von 2-[5-Chlor-2- (methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrilen 96a-k ..	114
2.1.1	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1H- benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (98a).....	115
2.1.2	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl- benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (98b).....	115
2.1.3	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-benzyl-benz[d]- imidazol-2-yl)-propionitril (98c).....	116
2.1.4	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2- yl)-propionitril (98d)	116
2.1.5	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4,5,6,7- tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-yl)-propionitril (98e)	116

2.1.6	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (98f)	117
2.1.7	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (98g).....	117
2.1.8	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzoxazol-2-yl)- propionitril (98h)	117
2.1.9	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(5-nitro-benzoxazol-2-yl)-propionitril (98i)	118
2.1.10	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(chinolin-2-yl)-propionitril (98j).....	118
2.1.11	2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-propionitril (98k).....	119
2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen 105	119
2.2.1	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(4-oxo-3,4-dihydro- chinazolin-2-yl)-propionitril (105a)	120
2.2.2	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105b).....	120
2.2.3	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-brom-4-oxo-3,4- dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105c)	120
2.2.4	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-iod-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105d).....	121
2.2.5	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105e)	121
2.2.6	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105f)	122
2.2.7	2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105g).....	122

2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[5-Chlor-2-(methylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrile 106	123
2.3.1	2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (106a)	123
2.3.2	2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-brom-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (106b)	123
2.3.3	2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-iod-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (106c)	124
2.3.4	2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (106d)	124
2.3.5	2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (106e)	125
3	Umsetzungen der Nitrile 98 und 105 mit Nucleophilen.....	125
3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für Darstellung der 2-[2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile 107, 108, 109	125
3.1.1	2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (107a)	126
3.1.2	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (107b)	126
3.1.3	2-[5-Chlor-2-(amino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (107c)	126
3.1.4	2-[5-Chlor-2-(hydrazino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (107d)	127
3.1.5	2-[5-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (107e)	127
3.1.6	2-[5-Chlor-2-(benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (107f)	128
3.1.7	2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2-yl)-propionitril (108a)	128

3.1.8	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2-yl)-propionitril (108b)	128
3.1.9	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzoxazol-2-yl)-propionitril (109)	129
3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[2-Mercapto-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile 110	129
3.2.1	2-[5-Chlor-2-(2-hydroxyethylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (110a)	130
3.2.2	{5-Chloro-4-[2-cyano-2-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-acetyl]-pyrimidin-2-yl-mercapto}-essigsäure-ethylester (110b)	130
3.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[5-Chlor-2-amino-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrile 111-114	130
3.3.1	2-[5-Chlor-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (111a)	131
3.3.2	2-[5-Chlor-2-(diethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (111b)	131
3.3.3	2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (111c)	132
3.3.4	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (111d)	132
3.3.5	2-[5-Chlor-2-(benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (111e)	133
3.3.6	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (112)	133
3.3.7	2-[5-Chlor-2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (113)	133
3.3.8	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (114)	134

3.4	Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (98k) mit aliphatischen Aminen. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitrile 115	134
3.4.1	3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115a).....	135
3.4.2	3-Benzylamino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115b)	135
3.4.3	3-(3-Hydroxypropylamino)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115c).....	135
3.4.4	3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-5-oxo-5H-pyrimidinyl[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115d).....	136
3.4.5	3-(Pyrrolidin-1-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115e).....	136
3.5	Umsetzung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile 98 mit tertiären Aminen. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der kondensierten Pyridopyrimidine 117-122	137
3.5.1	3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (117) ...	137
3.5.2	3-Methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (118a)	138
3.5.3	7-Methyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo-[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (118b)	138
3.5.4	7-Benzyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo-[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (118c).....	139
3.5.5	9-Methyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b][1,3]thiazol-6-carbonitril (119)	139
3.5.6	3-Methylsulfonyl-5-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo-[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (120).....	140
3.5.7	3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (121).....	140

3.5.8	3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]oxazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]-pyrimidin-6-carbonitril (122)	141
3.5.9	Umsetzung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(chinolin-2-yl)-2-oxopropionitril (98j) mit tertiären Aminen.	141
3.5.10	Umsetzung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (98g) mit tertiären Aminen.	142
3.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]-chinazolin-5-olate 133a-139a	142
3.6.1	Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (133a)	143
3.6.2	Triethylammonium-10-chlor-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (134a)	143
3.6.3	Triethylammonium-10-brom-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (135a)	144
3.6.4	Triethylammonium-10-iod-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (136a)	144
3.6.5	Triethylammonium-6-cyano-10-methyl-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (137a)	144
3.6.6	Triethylammonium-6-cyano-9,10-dimethoxy-3-methylsulfonyl-12-oxo-12 <i>H</i> -pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-5-olat (139a)	145
3.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-6-carbonitrile 133b, 137b, 138b	145
3.7.1	3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-6-carbonitril (133b)	146
3.7.2	10-Methyl-3-(methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-6-carbonitril (137b)	146
3.7.3	8,10-Dimethyl-3-(methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1- <i>b</i>]chinazolin-6-carbonitril (138b)	146

4	Umsetzungen der kondensierten Pyridopyrimidine 118a,b, 121, 133-137 mit N-, O-, C-Nucleophilen	147
4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile 141	147
4.1.1	7-Methyl-3-(morpholin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141a).....	147
4.1.2	7-Methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141b)	148
4.1.3	7-Methyl-5-oxo-3-(piperidin-1-yl)-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141c).....	148
4.1.4	3-Benzylamino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141d)	149
4.1.5	3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141e).....	149
4.1.6	3-(2-Methoxyethylamino)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141f)	150
4.1.7	3-Cyclohexylamino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (141g).....	150
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile 142 ..	151
4.2.1	3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (142a)	151
4.2.2	3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (142b).....	151
4.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitrile 115 aus 117	152
4.3.1	3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115a).....	152
4.3.2	3-Benzylamino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115b)	152

4.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitrile 143	153
4.4.1	5,12-Dioxo-3-(pyrrolidin-1-yl)-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (143a)	153
4.4.2	3-Benzylamino-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (143b)	153
4.4.3	10-Methyl-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (143c)	154
4.4.4	10-Brom-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (143d)	154
4.4.5	10-Iod-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (143e)	155
4.5.1	N-(7-Methyl-6-cyano-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-acetamid (144)	155
4.5.2	N-Benzyl-N-(6-cyano-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-3-yl)-acetamid (145)	156
4.6	Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 3-Alkoxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile 146 und 3-Butoxy-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (147)	156
4.6.1	3-Benzylloxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (146a)	156
4.6.2	3-Butoxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (146b)	157
4.6.3	3-Hexyloxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (146c)	157
4.6.4	3-(2-Dimethylaminoethoxy)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (146d)	158

4.6.5	3-Butoxy-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]-pyrimidin-6-carbonitrilen (147)	158
4.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-[Cyano-(hetar-2-yl)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonitrile 148	158
4.7.1	3-[Cyano-(1-methyl-1 <i>H</i> -benz[<i>d</i>]imidazol-2-yl)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonitril (148b)	159
4.7.2	3-[1,3-Benzothiazol-2-yl-(cyano)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-6-carbonitril (148c).....	159
4.7.3	2-(6-Cyano-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-3-yl)-malononitril (148a)	160
4.8.1	6-Cyano-3-(pyridinium-1-yl)-benz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]-pyrimidin-5-olat (153a)	160
4.8.2	6-Cyano-3-(3-methyl-pyridinium-1-yl)-benz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-olat (153b)	161
5	Synthese und Reaktionen von 2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-carbonsäuren 155.....	161
5.1	Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-carbonsäuren 155	161
5.1.1	2-Benzylamino-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155a)	162
5.1.2	5-Chlor-2-(phenylethylamino)-pyrimidin-4-carbonsäure (155b)	162
5.1.3	2-Butylamino-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155c).....	163
5.1.4	5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure (155d)	163
5.1.5	5-Chlor-2-dipropylamino-pyrimidin-4-carbonsäure (155e)	164
5.1.6	5-Chlor-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155f).....	164
5.1.7	5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155g).....	164
5.1.8	5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155h).....	165
5.1.9	2-(4-Carbamoylpiperidin-1-yl)-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155i).....	165

5.1.10	5-Chlor-2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155j)	166
5.1.11	2-(1-Azepanyl)-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155k)	166
5.1.12	5-Brom-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155l).....	167
5.2.1	2-Benzylamino-5-chlorpyrimidin (160a)	167
5.2.2	5-Chlor-2-diethylaminopyrimidin (160b).....	167
5.2.3	5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin (160c)	168
5.3.1	5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (161a)	168
5.3.2	5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (161b).....	169
5.4.1	2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)- propionitril (116a)	169
5.4.2	2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)- propionitril (116b)	170
6	Synthese und Reaktionen der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin- 4- carbonsäureamide 162.....	170
6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 5-Chlor-2- methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide 162	170
6.1.1	5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (162a).....	171
6.1.2	5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (162d)	171
6.2.1	3-Methylsulfonyl-5 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimido[4,5- <i>e</i>]pyrimidin-5-on (164).....	172
6.3	Umsetzungen der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure- amide 162 mit Nucleophilen	172
6.3.1	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure- (pyridin-2-yl)-amid (162a) mit Diethylamin	172
6.3.2	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4- chlorphenyl)-amid (162d) mit Diethylamin.....	174
6.3.3	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4- chlorphenyl)-amid (162d) mit Morpholin	175

6.3.4	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (162d) mit Benzothiazol-2-yl-acetonitril (96d).....	176
6.3.5	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (162d) mit Pyridin-2-yl-acetonitril (96k).....	177
7	Umsetzung von 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4- carbonsäure-ethylester (172) mit Nucleophilen.....	179
7.1	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Diethylamin	179
7.2	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Pyrrolidin	180
7.3	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Piperidin.....	181
7.4	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Morpholin	182
7.5	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Benzothiazol-2-yl-acetonitril (96d).....	183
7.6	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Pyridin-2-yl-acetonitril (96k)	184
7.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-Amino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure 178	186
7.7.1	2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure (178a)	186
7.7.2	5-Methylsulfonyl-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (178b).....	187
7.7.3	5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (178c).....	187
7.8	Decarboxylierung der Säuren 178	188
7.8.1	2-Diethylamino-5-methylsulfonylpyrimidin (179a)	188
7.8.2	5-Methylsulfonyl-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin (179b).....	188
7.8.3	5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin (179c).....	189
7.9	Umsetzung von 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (173c) mit Natruim-methansulfinat (180')	189

7.10	Umsetzung von $^{13}\text{C}_2$ -markiertem 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172*) mit Morpholin	189
7.11	Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172*) mit Natrium-methansulfinat (180')	190
8	Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern 184a,b mit Hetaryl-2-acetonitrilen 96	191
8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyridopyrimidine 192-194 . Verfahren A	191
8.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyridopyrimidine 192-194 . Verfahren B	191
8.3.1	5-Cyano-3-methylmercapto-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]benzimidazol (192a)	192
8.3.2	5-Cyano-3-methylmercapto-6-methyl-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]benzimidazol (192b)	192
8.3.3	5-Cyano-3-methylmercapto-11-oxo-pyrimido[5,4-c]chinolizin (193)	193
8.3.4	5-Cyano-3-methylmercapto-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[2,1-b]benzothiazol (194)	193
8.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 4-[(Hetaryl-2)-cyano-methyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester 196a-f . Verfahren A	194
8.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 4-[(Hetaryl-2)-cyano-methyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester 196a-f , 199 . Verfahren B	194
8.6.1	4-[(Benzoxazol-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196a)	195
8.6.2	4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl}-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196c)	195
8.6.3	2-Benzylmercapto-4-{[4-(4-chlor-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl}-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196e)	196

8.6.4	4-{[4-(4-Brom-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl}-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196d)	196
8.6.5	2-Benzylmercapto-4-{[4-(4-brom-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl}-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196f)	197
8.6.6	4-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (199a)	197
8.6.7	4-[(8-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (199b)	198
8.6.8	4-[(6,8-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercapto-5-pyrimidincarbonsäure-ethylester (199c)	198
8.6.9	4-[(4- <i>tert</i> -Butyl-thiazol-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196b)	199
8.6.10	4-[(Benzothiazol-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196g)	199
8.7	3-Methylmercapto-5-cyano-pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]chinazolin-7,13-dion (201)	200
V	Literaturverzeichnis.....	201
IV	Anhang – Röntgenstrukturanalysen	211

I Einleitung und Problemstellung

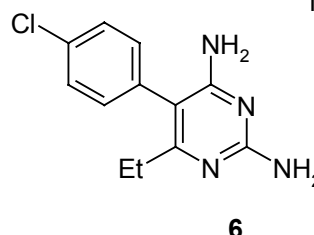
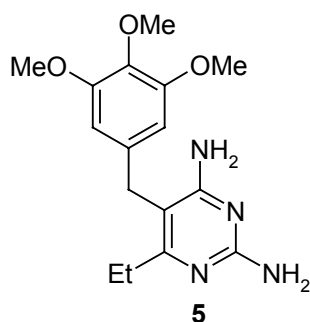
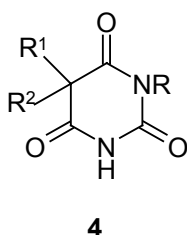
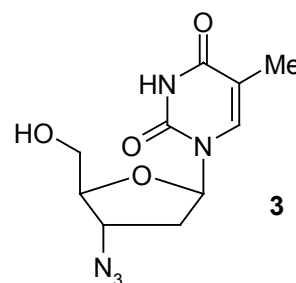
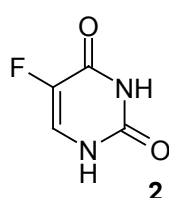
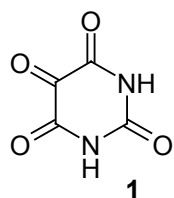
1 Nucleophile Substitution an 5-Halogenpyrimidinen

Literaturübersicht

1.1 Allgemeines

Seit 1818 mit Alloxan **1** das erste Pyrimidinderivat durch Brugnatelli isoliert wurde^[1], sind nahezu zwei Jahrhunderte vergangen. Mittlerweile sind mehr als 500.000 Verbindungen charakterisiert worden, die zu der Gruppe der nicht kondensierten Pyrimidine gehören. Das hohe Interesse an der Chemie dieses Heterocyclus kann durch die große wirtschaftliche Bedeutung seiner Derivate begründet werden. Dem entspricht auch die große Anzahl von Publikationen (ca 57.000).

Pyrimidinderivate werden in verschiedensten Anwendungsbereichen eingesetzt. Mitte des letzten Jahrhunderts wurden zahlreiche Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel auf Basis des Pyrimidins entwickelt: Beispiele dafür sind das Antikrebsmittel Fluoruracil **2** und das Anti-AIDS-Mittel AZT **3**. Die Barbiturate **4** waren lange Zeit als Beruhigungs- und Schlafmittel im Einsatz. Einige Diaminopyrimidine, wie z.B. das Trimethoprim **5** und das Pyrimethamin **6** fungieren als Antimalariamittel; Trimethoprim ist ein wirkungsvoller antibakterieller Wirkstoff.



Pyrimidinderivate sind unter anderem Bestandteile der Nukleinsäuren, welche von entscheidender Bedeutung für das Leben sind. Vitamin B₁ ist ebenfalls ein Pyrimidinderivat. Es ist daher nicht überraschend, dass sich auch heute noch die Forschung mit der Synthese und den Eigenschaften dieses Heterocyclus beschäftigt.

Die Geschwindigkeit, mit der biologisch aktive Pyrimidinverbindungen entwickelt werden, zeigt die Bedeutung und die „Vitalität“ dieses Gebietes der Heterocyclenchemie.

1.2 Einflussfaktoren auf Eigenschaften des Pyrimidins

Die einzigartigen Eigenschaften des Pyrimidins und seiner Derivate hängen in erster Linie von deren elektronischen Strukturen ab, die hier durch fünf einfache strukturelle Faktoren beschrieben und gekennzeichnet werden. Es ist erstaunlich, dass man Aufgrund dieser Faktoren unterschiedlichste experimentelle Ergebnisse erklären und sogar vorhersagen kann.

1. **Aktiverte 2- und 4/6-Positionen.** Da die π -Elektronendichte an den Stickstoffatomen des Pyrimidinringes höher ist, weisen die 2-, 4- und 6-Positionen ein Defizit der Elektronendichte auf. Im Pyrimidin (7) sind die Ring-Stickstoffatome „*meta*“-ständig angeordnet; ihr Einfluss auf die Verteilung der Elektronendichte im Ring ist daher größer als in den anderen beiden Diazinen, dem Pyrazin (8) und Pyridazin (9).

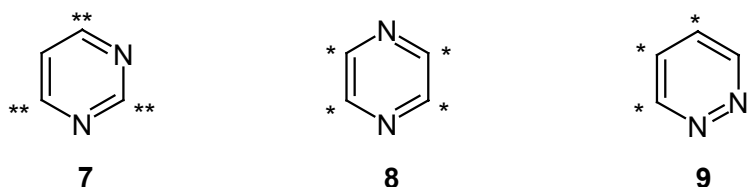


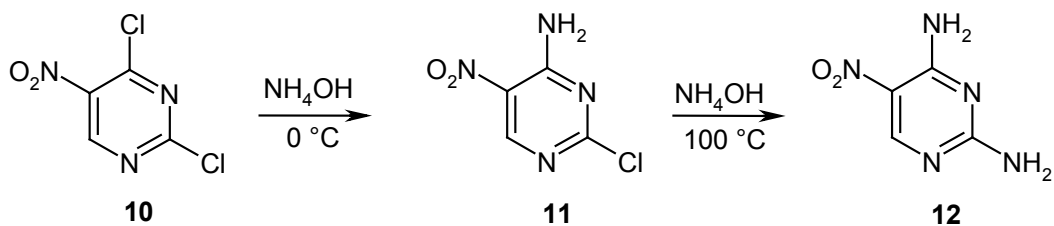
Abb. 1: Selektive Aktivierung der Ringkohlenstoffatome. Die Sterne geben die Zahl der *ortho*- oder *para*-ständigen Stickstoffatome an.

Die verminderte π -Elektronendichte an den zu den Stickstoffatomen *ortho*- und *para*-ständigen C-Atomen erleichtert die nucleophile aromatische Substitution und aktiviert Substituenten in der 2-, 4- und 6-Position. So werden z. B. die entsprechenden Pyrimidincarbonsäuren besonders leicht decarboxyliert und Methylgruppen leicht oxidiert.

2. **Nicht aktivierte C-5 Stellung des Ringes.** Die C-5 Position wird durch die Ringstickstoffatome nicht aktiviert, da es sich um eine *meta*-Stellung bezüglich der beiden N-Atome handelt. Hieraus folgt ein wesentlich geringerer Mangel an Elektronendichte im Vergleich zu den 2-, 4-, und 6-Positionen. Jedoch kann eine geringe Aktivierung durch den induktiv elektronenziehenden Effekt der Stickstoffatome erklärt werden. 5-Halogenpyrimidine sind relativ inert gegenüber Nucleophilen, 5-Pyrimidincarbonsäuren weisen sogar Hitzestabilität auf. 5-Methylpyrimidin ist wenig acide und geht zum Beispiel keine katalysierte Aldol-Reaktion ein. Gleichzeitig sind Substitutionen durch elektrophile Reagenzien in der 5-Position am wenigstens behindert.

3. **Einfluss von Donorsubstituenten.** Die Einführung von elektronenspendenden Substituenten im Ring kompensiert den Einfluss der Ringstickstoffatome deutlich. Ein aktivierender Substituent (z.B. Aminogruppe) ist in der Regel ausreichend, um eine elektrophile Substitution (Halogenierung oder Nitrierung) zu ermöglichen. Diese Substituenten erniedrigen gleichzeitig die Reaktivität von Pyrimidin gegenüber nucleophilen Reagenzien.

4. **Einfluss von Akzeptorsubstituenten.** Elektronenziehende Substituenten, insbesondere in 5-Position, erniedrigen die Elektronendichte an den anderen C-Atomen des Ringes, wodurch ein nucleophiler Angriff begünstigt wird. So reagiert 2,4-Dichloro-5-nitropyrimidin (**10**) unter sehr milden Bedingungen mit wässrigem Ammoniak zu 4-Amino-2-chlor-5-nitropyrimidin (**11**). Austausch des zweiten Chlors erfordert aufgrund der elektronenspendenden Eigenschaften der Aminogruppe Erhitzen auf 100°C.

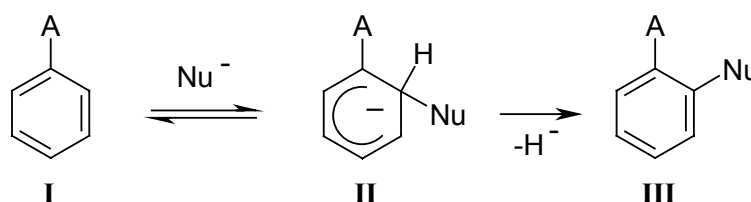


1.3. Nucleophile Substitutionen im Pyrimidinringsystem

Der π -Elektronenmangel des Pyrimidins ermöglicht seinen Einsatz als vielfältiger Synthesebaustein in Reaktionen mit Nucleophilen. Daher ist es nicht überraschend, dass sich eine große Anzahl der Publikationen mit der Untersuchung der Reaktivität von Pyrimidinderivaten gegenüber Nucleophilen beschäftigt. Viele diese Reaktionen sind in den Werken von Brown ^[2] und Wolker ^[3] sowie in Übersichtartikeln ^[4, 5] zusammengefasst, und die Grundlagen wurden in Lehrbücher aufgenommen.

1.3.1. Einfluss der Austrittsgruppe

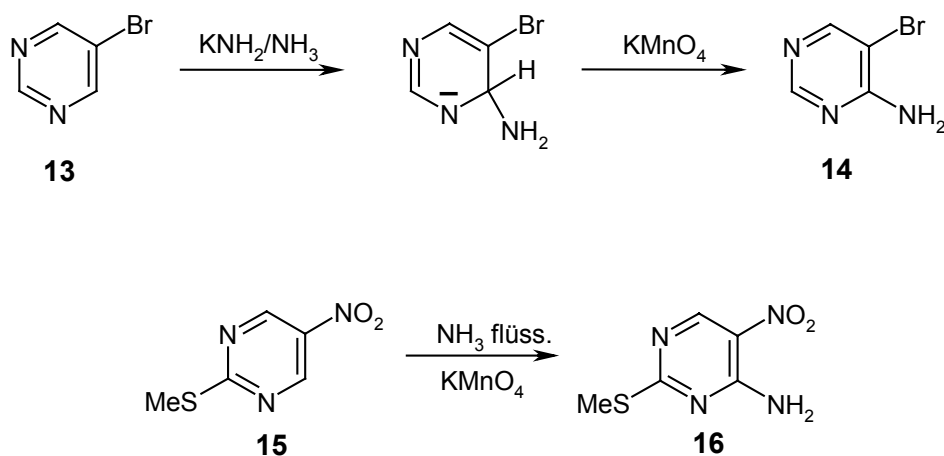
Der Einfluss der Abgangsgruppe auf die Geschwindigkeit von nucleophilen Substitutionen in Aromaten und Heteroaromaten wurde ausführlich in Monografien von Müller ^[6] und Terrier ^[7] beschrieben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Geschwindigkeit der Substitution sehr stark von den Reaktionsbedingungen, dem Nucleophil und dem Substrat abhängig ist. So ist der nucleophile Ersatz von Wasserstoff eine wichtige Reaktion für Heteroaromaten ^[8, 9], obwohl ein Hydridion sehr schlechte Abgangsgruppeneigenschaften aufweist. Darüber hinaus werden viele S_N^{ipso} Reaktionen von einer reversiblen Bildung der σ^H -Addukte **II** begleitet. Somit ist die nucleophile Substitution von einem Hydridion (S_N^H) die Konkurrenzreaktion zum Austausch einer guten Abgangsgruppe (S_N^{ipso} -Substitutionen), die unter entsprechenden Bedingungen realisiert werden kann ^[10-12].



A = Abgangsgruppe

Zwar ist die direkte Aminierung von Pyrimidin sehr schwer zu erreichen; es gelingt jedoch, Aminopyrimidine in hohen Ausbeuten über eine Variation der Tschitschibabin-Reaktion darzustellen ^[13].

So wird 5-Brompyrimidin (**13**) über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus S_N^H (AE) in der 4-Position, ohne Austausch des Halogens, aminiert ^[14]. Interessant ist, dass 2-Methylmercapto-5-nitropyrimidin (**15**), ebenfalls ohne Ersatz der Methylmercapto-Gruppe, mit Ammoniak-Kaliumpermanganat aminiert wird ^[15]. Dies deutet noch einmal darauf hin, dass die Auswahl der Reaktionsbedingungen besonders wichtig ist.



Die am besten untersuchte Reaktion in der Pyrimidinchemie, die auch sehr breite Anwendung gefunden hat, ist die Umsetzung Halogenderivate mit Aminen. Im allgemeinen wird das Halogen am C-4(6) viel leichter substituiert als am C-2 ^[2, 16]. Z. B. können 2,4-Dichlorpyrimidine selektiv am C-4 mit Nucleophilen reagieren. Auf Grund kinetischer Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Reaktionsgeschwindigkeit von Chlor- Brom- und Iod-substituierten Pyrimidinen mit Aminen unter gleichen Bedingungen ungefähr gleich ist ^[17, 18]. Eine höhere Reaktivität weisen Fluorpyrimidine auf, die die anderen Halogenderivate bis um das 200-fache übertreffen ^[19]. Andererseits ist die Reaktivität der Arylhalogenide wesentlich von dem Reaktionsmechanismus abhängig. So, kehrt sich die Reaktivität der Arylhalogenide in der mit Kupfer bzw. Kupfer-Salzen katalysierten nucleophilen Substitution um und sinkt in der Reihe $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ ^[20]. Aryliodide sind die am besten geeigneten Substrate für eine $S_{RN}1$ Substitutionen ^[21, 22], während Arylbromide und Aryliodide in Übergangsmetall-vermittelten Substitutionen ihre Anwendung finden ^[23].

Alkoxyypyrimidine gehen ebenso leicht eine nucleophile Substitution ein, wie die entsprechenden Alkylthiopyrimidine ^[24]. Allerdings sind Beide weniger reaktiv als die entsprechenden Halogenderivate. Ein Beispiel dafür sind die Verbindungen **17** und **19**, die

18 und **20** bilden wenn sie mit Dimethylamin bzw. Ammoniak umgesetzt werden ^[25]. Dieses und weitere Beispiele ^[2] sind in Abb. 2 angeführt.

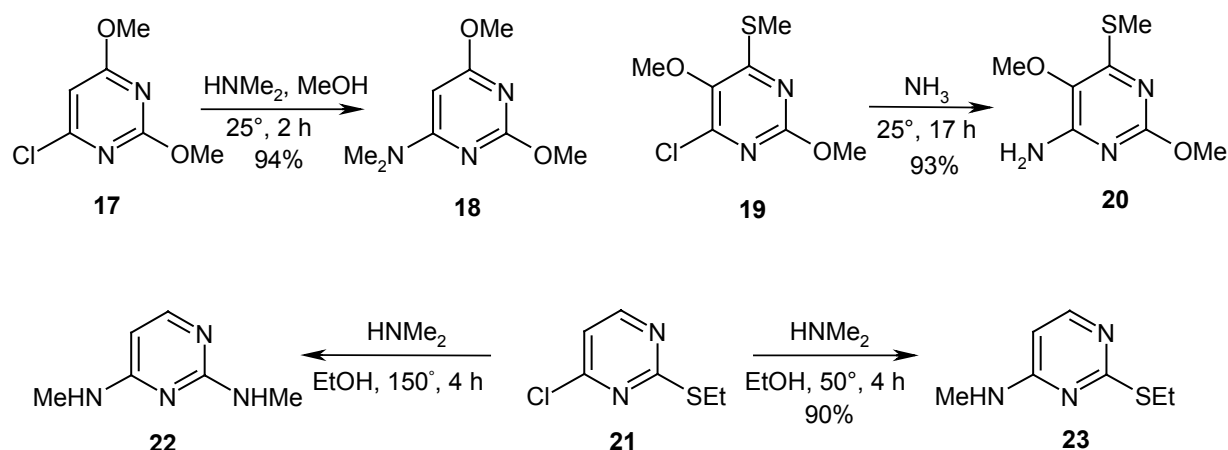
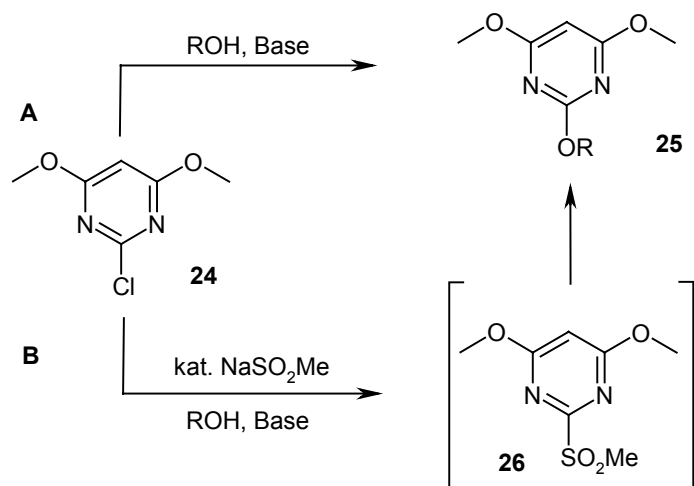


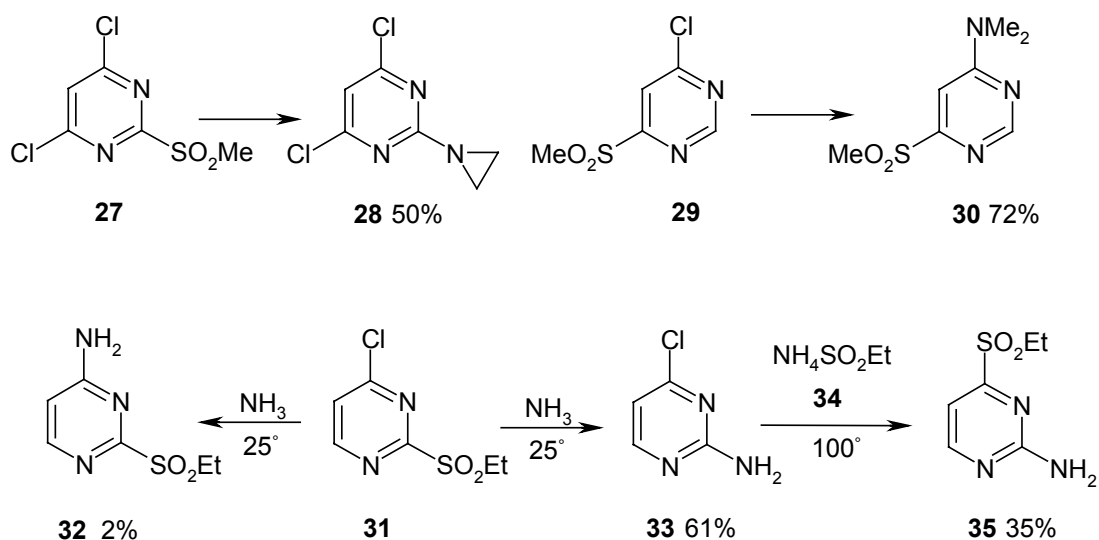
Abb. 2: Nucleophile Substitution an einigen Methoxy- bzw. Mercapto-Pyrimidinen.

Untersuchungen der Geschwindigkeit der nucleophilen Substitution von 2/4-Methylsulfonyl- und 2/4-Methylsulfinyl-, und 2-Phenylsulfonylpyrimidin mit Cyclohexylamin bzw. Pentylamin in DMSO haben gezeigt, dass diese Substrate bei gleichen Reaktionsbedingungen wesentlich schneller reagieren als 2-Chloropyrimidine ^[26]. Dafür sprechen auch die kürzlich veröffentlichten Arbeiten über Sulfinatkatalyse ^[27, 28]. So stellte sich bei der Syntheseoptimierung von Pyrimidinyloxy-salycilsäuren (einer neuen perspektivischen Herbizidklasse ^[29]) heraus, dass die Anwesenheit von Sulfinaten die Umsetzung von 2-Chlor-3,4-dimethoxypyrimidin (**24**) mit Phenolen und Alkoholen deutlich beschleunigt ^[30].

Es konnte gezeigt werden, dass eine Zugabe von nur 5-10 Mol-% Sulfinat zum Reaktionsgemisch (Weg **B**) eine Reduzierung der Reaktionszeit, gegenüber der unkatalysierten Reaktion (Weg **A**), um den Faktor 10, sowie eine Verdopplung der Ausbeute an **25** bewirkt. Die Reaktion wird durch die Bildung des intermediären Sulfons **26** eingeleitet, welches wesentlich leichter und rascher als 2-Chlorpyrimidin **24** substituiert werden kann.



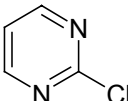
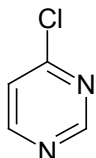
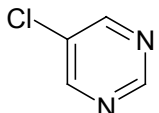
Dennoch ist das Verhalten von Substraten in Substitutionsreaktionen, die sowohl ein Halogen als auch eine Alkylsulfonylgruppe enthalten oft unvorhersehbar. Zum Beispiel reagiert 4,6-Dichloro-2-methylsulfonylpyrimidin (**27**) mit Aziridin in Benzol bei 40°C zu 2-(Aziridinyl-1)-4,6-dichlorpyrimidin (**28**)^[31], während 4-Chlor-6-methylsulfonylpyrimidin (**29**) mit Diethylamin in Ethanol (70°C) das 4-Dimethylamino-6-methylsulfonylpyrimidin (**30**) in 72% Ausbeute ergibt^[32]. Eine Umsetzung des 4-Chlor-2-ethylsulfonylpyrimidins (**31**) mit wässrigem Ammoniak ergibt 2% an 4-Amino-2-ethylsulfonylpyrimidin (**32**) und 61% an 2-Amino-4-chlorpyrimidin (**33**). Interessanterweise reagiert **33** mit freigesetztem Ammoniumsulfinat **34** bei 100°C zu 2-Amino-4-ethylsulfonylpyrimidin (**35**)^[33].



Auf Grund experimenteller Ergebnisse stellt man fest, dass eine Alkylsulfonylgruppe die besten Abgangseigenschaften in 2-Stellung des Ringes aufweist.

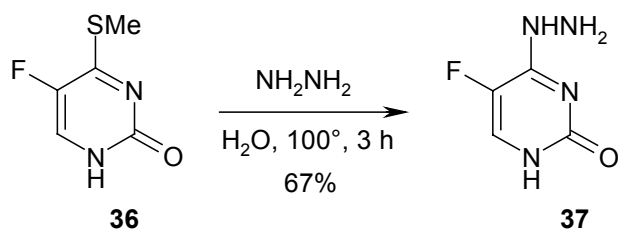
1.3.2 Nucleophile Substitutionsreaktionen in der 5-Position

Während Intermediate, die durch einen nucleophilen Angriff an den 2-, 4- oder 6-Positionen gebildet werden, besonders gut durch die beiden Ringstickstoffatome stabilisiert sind, findet beim Angriff an der Position C-5 eine derartige Stabilisierung nicht statt. Daher läuft die Substitution eines Nucleofugs am C-5 wesentlich schwerer ab. Der Aktivierungseffekt der Stickstoffatome auf eine Additions-Eliminierungs-Reaktion wird durch die Geschwindigkeitskonstanten für die nucleophile Substitution von Chlorpyrimidinen in Tabelle 1 verdeutlicht.

		
6.3×10^{16}	1.1×10^{15}	1.2×10^{13}

Tab. 1: Relative Geschwindigkeiten für die nucleophile Substitution von Chlor durch 4-Nitrophenolat ($4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_5\text{O}^-$, MeOH, 50°C).

Die Selektivität eines nucleophilen Angriffs hängt in erster Linie von der Position der Austrittsgruppe im Ring ab und nicht von ihren Abgangseigenschaften. Somit wird sogar eine gute Austrittsgruppe, die sich in der 5-Position befindet, viel langsamer substituiert, als eine schlechte Austrittsgruppe in der 2-, 4- oder 6-Position. Dies ermöglicht eine selektive Substitution in Pyrimidinring. Zum Beispiel reagiert 5-Fluor-4-methylthio-2(1H)-pyrimidon (**36**) mit Hydrazin unter Austausch der weniger nucleofugen Methylmercaptogruppe, die sich in der aktivierten C-4 Stellung befindet ^[34].



1.3.3 Nucleophile Substitutionsreaktionen von 5-Halogenpyrimidinen nach dem $\text{S}_{\text{N}}^{\text{ipso}}$ Mechanismus

Die für nucleophile Substitutionen von 5-Halogenpyrimidinen verwendeten Reaktionsbedingungen wurden zwischen milden und harten variiert. Es ist daher nicht überraschend, dass in mehreren Umsetzungen nur niedrige Ausbeuten erzielt wurden, was eher der Zersetzung der Ausgangssubstanzen und nicht der unvollständigen Reaktionen zugeschrieben werden kann.

So reagiert 5-Brom-4-methylpyrimidin (**38a**) mit wässrigem Ammoniak unter Erhitzen auf 135°C in einer Schmelzampulle zu **39** ^[35]. 5-Brom-4-phenylpyrimidin (**38b**) geht bei 130°C eine Reaktion mit Natriummethanolat ein, und bildet das 5-Methoxyderivat **40** in 62% Ausbeute ^[36, 37]. Diese und auch andere Beispiele ^{[38] [39]}, aus denen man eine Vorstellung über die Bedingungen derartigen Reaktionen erhalten kann, sind in Abb. 3 angegeben.

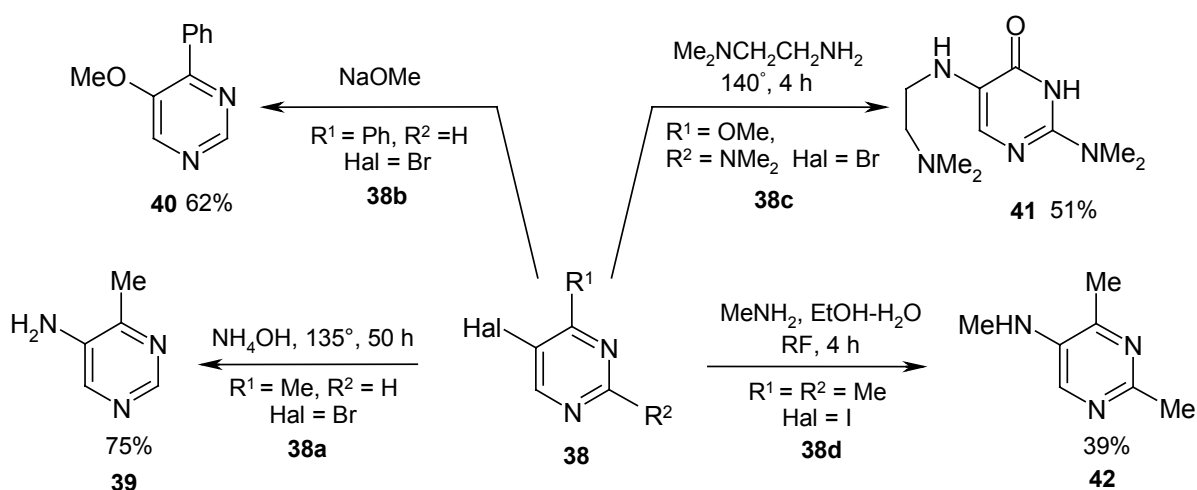


Abb. 3: Nucleophile Substitution an einigen 5-Halogenpyrimidinen.

5-Halogenpyrimidone weisen üblicherweise eine höhere Reaktivität auf als 5-Halogenpyrimidine. Deren nucleophile Substitutionsreaktionen sind ausführlich in der Literatur beschrieben ^[40-44]. So reagiert z. B. 5-Brom-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (**43a**) in hohen Ausbeuten zum 5-Methylamino- **44** bzw. 5-Butylaminoderivat **45** ^[2] (Abb. 4). Pyrimidon **43a** geht auch einer Umsetzung mit aromatischen Aminen ein, und reagiert mit Anilin zum 5-Anilin-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (**46**) ^[45]. Andererseits liefert die Umsetzung von 5-Brom-4,6-(1H,3H)-pyrimidindion (**47**) mit Piperidin unter Spaltung des Ringes nur das Piperidinylmaldondiamid (**48**) ^[46]. 5-Halogenpyrimidintrione sind noch reaktiver. So reagiert 5-Bromo-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidintrion (**43b**) mit Diethylamin bereits unter milden Reaktionsbedingungen zu **49** ^[2].

Jedoch spricht man im Falle von 5-Halogenpyrimidintrionen von einem cyclischen α -Halogendiamid, und deshalb ist deren hohe Reaktivität nicht überraschend ^[47].

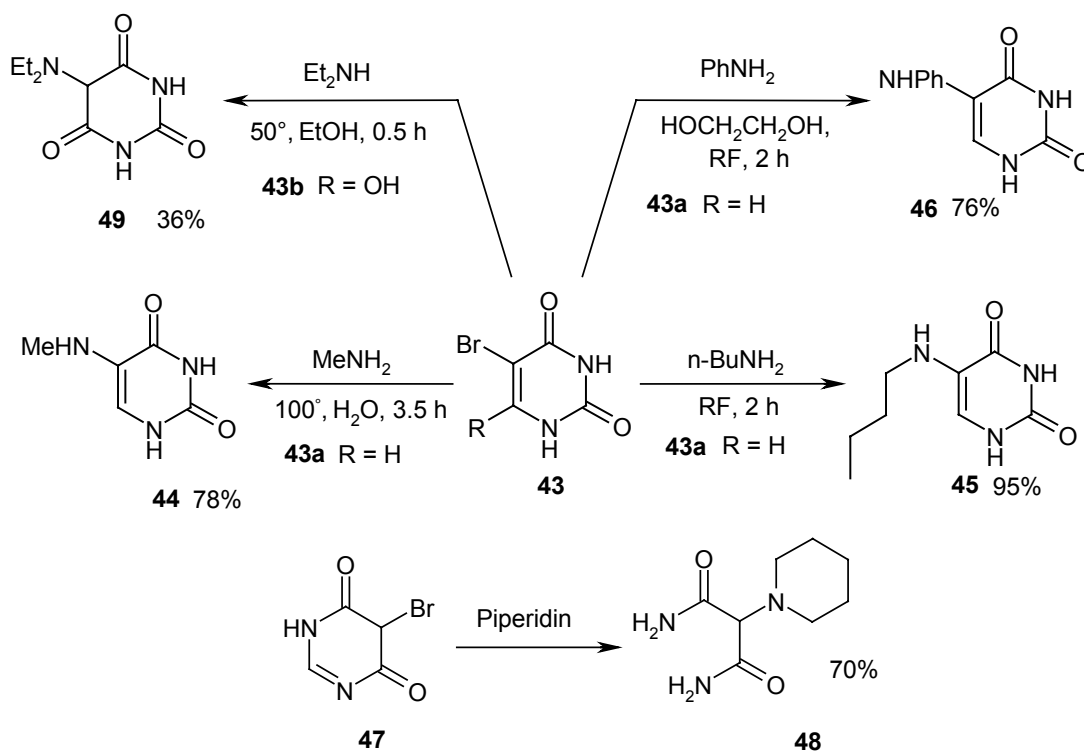


Abb. 4: Nucleophile Substitution an einigen 5-Halogenpyrimidinonen.

In der Literatur gibt es nur wenige Beispiele für Cyclisierungsreaktionen unter Beteiligung von 5-Halogenpyrimidinen (Abb. 5). So reagiert 5-Brom-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure

(**50**) mit Harnstoff in Gegenwart von Kupfersulfat unter Bildung des Pyrimido[5,4-d]pyrimidindions **51** ^[48].

Ausgehend von 2,4-Diamino-5-brom-6-chlor-pyrimidin (**52**) und 5,6-Diamino-3H-pyrimidin-4-thion (**53**) gelingt die Synthese von Tetraazaphenothiazin **54** ^[49].

5-Fluorpyrimidin **55** fungiert als Ausgangsverbindung für die Synthese mehrkerniger Heterocyclen **57** ^[50].

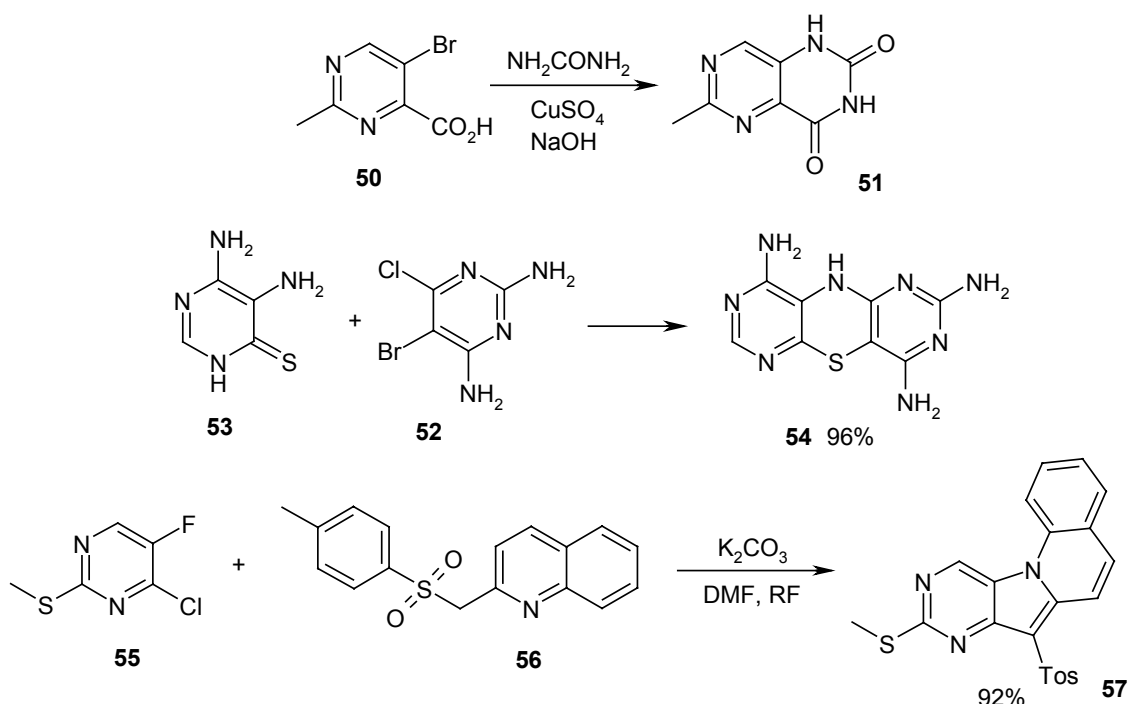


Abb. 5: 5-Halogenpyrimidine in Cyclisierungsreaktionen.

Die Hydrolyse und Alkoholyse von 5-Halogenpyrimidinen erweist sich als schwierig. Daher sind nur wenige erfolgreiche Beispiele bekannt. So ergibt 5-Bromo-2-*tert*-Butylpyrimidin (**58**) beim Erhitzen mit Natriumhydroxid in Methanol das 5-Methoxyderivat **59** in nur geringer Ausbeute ^[51-56].

Eine alternative Methode zur Synthese des 5-Hydroxypyrimidins **61**, ausgehend vom 5-Bromderivat **60** ist die Reaktion mit Kaliumhydroxyd in Gegenwart von Schwefel (Abb. 6) ^[51, 57].

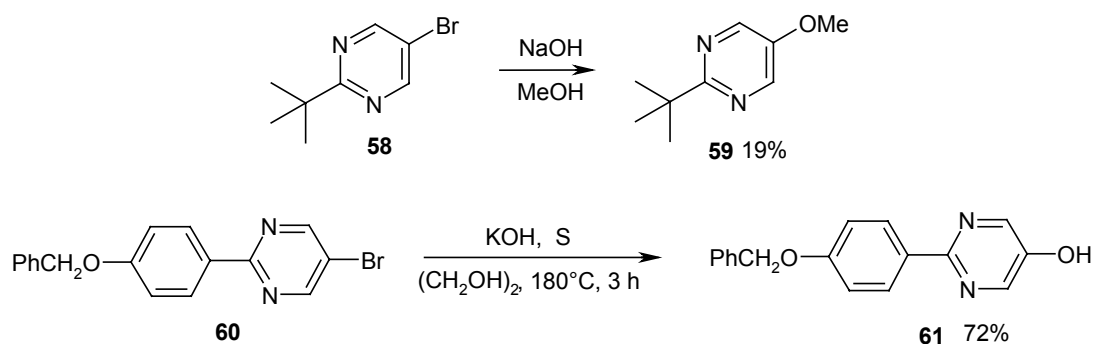
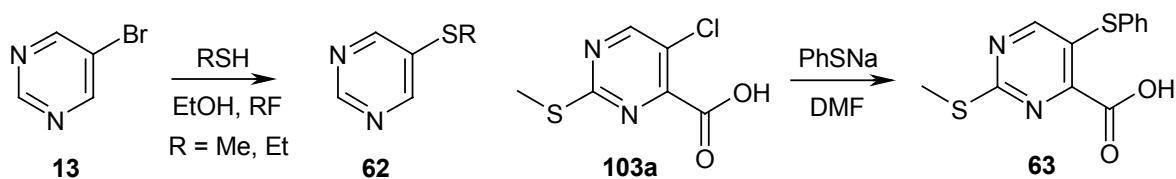
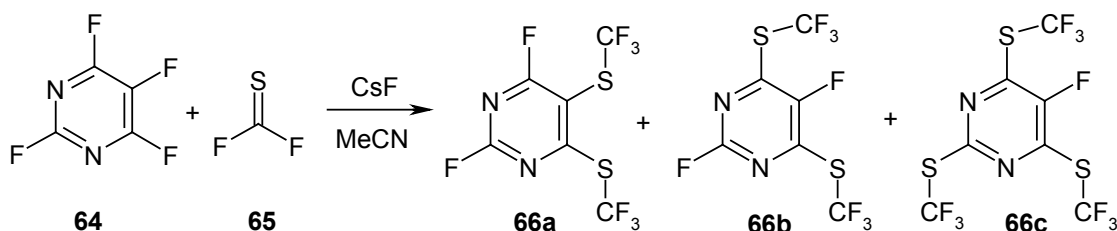


Abb. 6: Hydrolyse und Alkoholyse von 5-Halogenpyrimidine.

5-Halogenpyrimidine reagieren relativ leicht mit Thiolen^[58-61]. So ergibt 5-Brompyrimidin (**13**) in ethanolischer Lösung beim Erhitzen auf Siedetemperatur mit den entsprechenden Natriumthiolaten^[26] 5-Methylthio- und 5-Ethylthiopyrimidin **62**. Die Umsetzung von 5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-carbonsäure (**103a**) mit Natriumthiophenolat führt beim Erhitzen in DMF in guter Ausbeute zum 5-Phenylthioderivat **63**^[62].



Tetrafluorpyrimidin (**64**) bildet ein Gemisch der Trifluormethylmercapto-Derivate **66**, wenn es mit Difluormethanthion (**65**) im Gegenwart von CsF umgesetzt wird^[63].



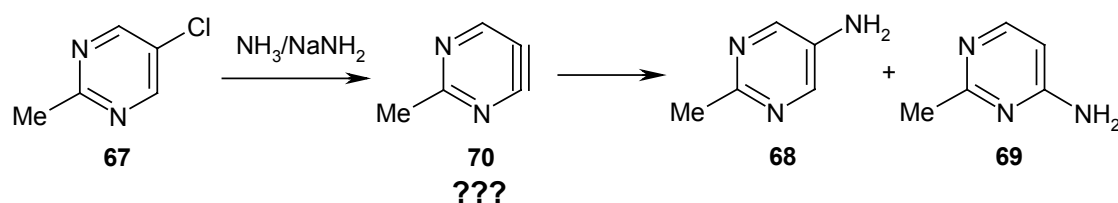
5-Halogenpyrimidine sind gute Ausgangsverbindungen für die Darstellung von 5-Thiocyanopyrimidinen. Zum Beispiel können, ausgehend von 5-Brompyrimidinen, verschiedene 5-Thiocyano-Derivate dargestellt werden^[2, 64].

5-Cyanopyrimidine können nur unter extremen Reaktionsbedingungen aus den entsprechenden Halogenderivaten dargestellt werden ^[2]. So reagiert 5-Brompyrimidin mit Kaliumcyanid bei 150°C unter Bildung von 5-Pyrimidincarbonitril in mäßigen Ausbeuten.

1.3.4 „Anomale“ nucleophile Substitutionsreaktionen unter Beteiligung von 5-Halogenpyrimidinen

Man hat bisher angenommen, dass alle Substitutionsreaktionen am C-5 über einen normalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (S_N^{ipso}) verlaufen, jedoch sind einige dieser Substitutionen keineswegs so eindeutig, wie dies zuerst erscheint.

Ein Beispiel für eine Reaktion, die nach einem anderen Mechanismus abläuft, ist die Reaktion von 5-Chlor-2-methylpyrimidin (**67**) mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak, die ein Gemisch aus **68** und **69** ergibt. Die Reaktion wurde zuerst über einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus $S_N(AE)$ erklärt, an dem die Hetarin-Zwischenstufe **70** beteiligt ist. Eingehende Untersuchungen mit zweifach ^{15}N -markiertem Pyrimidin haben jedoch gezeigt, dass die Reaktion des 5-Bromo-6-*t*-butylpyrimidins **71** zu 4-Amino-6-*t*-butylpyrimidin **72** in hohem Maße über den $S_N(ANRORC)$ (substitution by addition of nucleophile, ring opening, ring closure) Mechanismus verläuft (49% des entstandenen 6-Aminopyrimidins **72** hat eine ^{15}N -markierte exocyclische Aminogruppe)^[65-67].



Der Mechanismus, der in Abb. 7 angegeben wird, schließt einen primären Angriff des Amid-Anions am C-2 ein. Im gebildeten σ -Addukt **73** wird die $\text{N}^1\text{-C}^2$ Bindung im Pyrimidinring geöffnet, was zum resonanzstabilisierten Anion **74** führt. Dies geht unter Eliminierung von Bromwasserstoff in das Inamin über. Dabei ist in Betracht zu ziehen, dass die Eliminierung von Bromwasserstoff vor der Cyclisierung abläuft, da der Gehalt von ^{15}N

in dem zurückgewonnen Edukt unverändert geblieben ist. Protonierung und Cyclisierung des Inamins **75** liefert das 6-Aminoderivat **72a** mit markierter exocyclischer Aminogruppe.

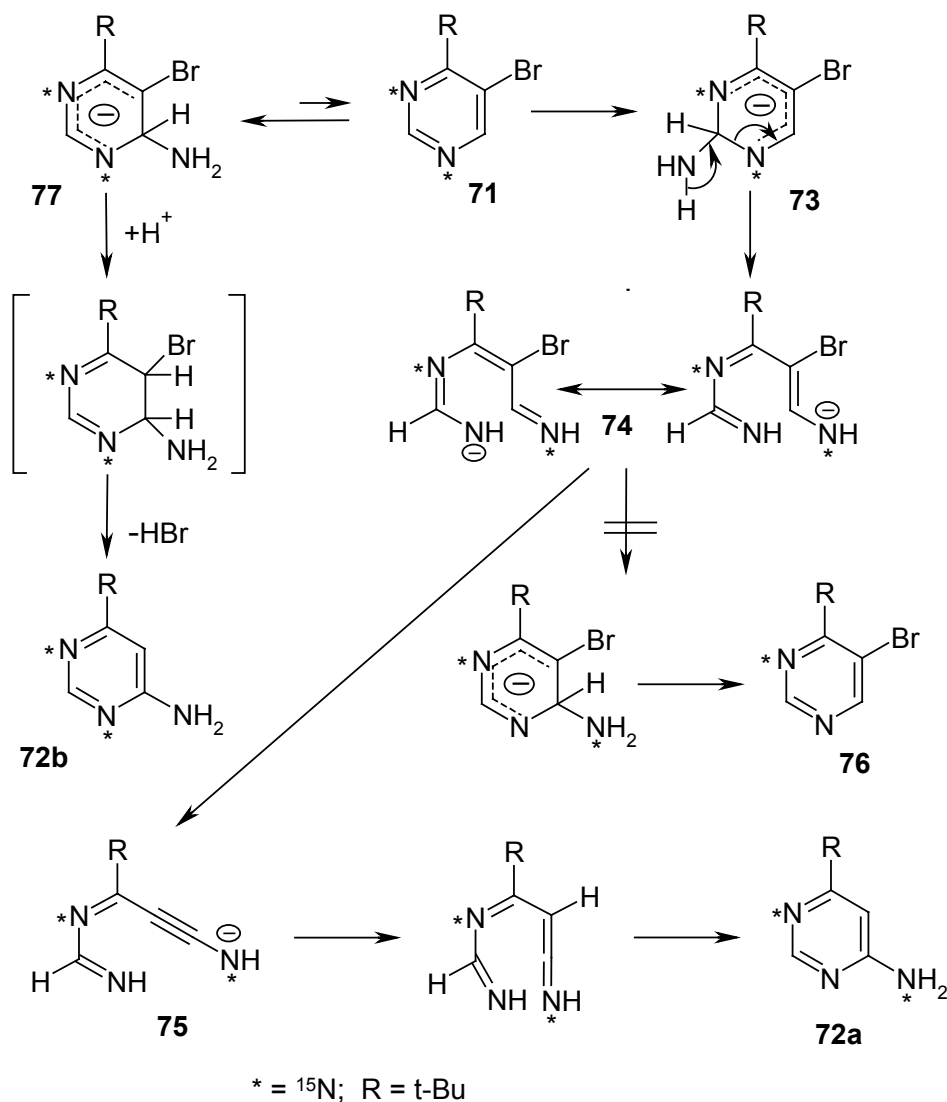
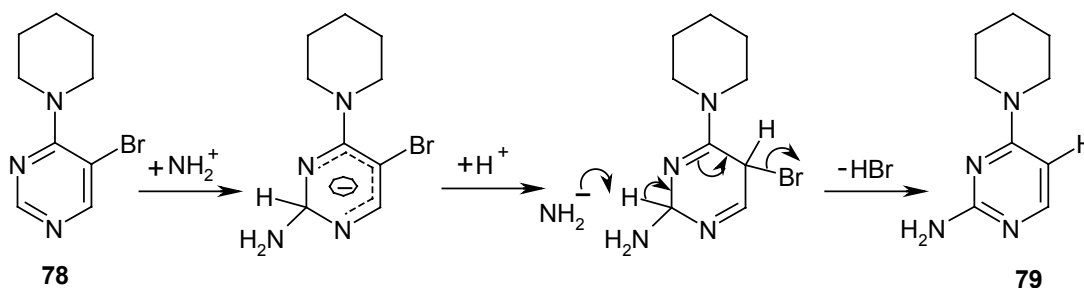


Abb. 7: Bildungsmechanismus von **72a,b** aus **71**.

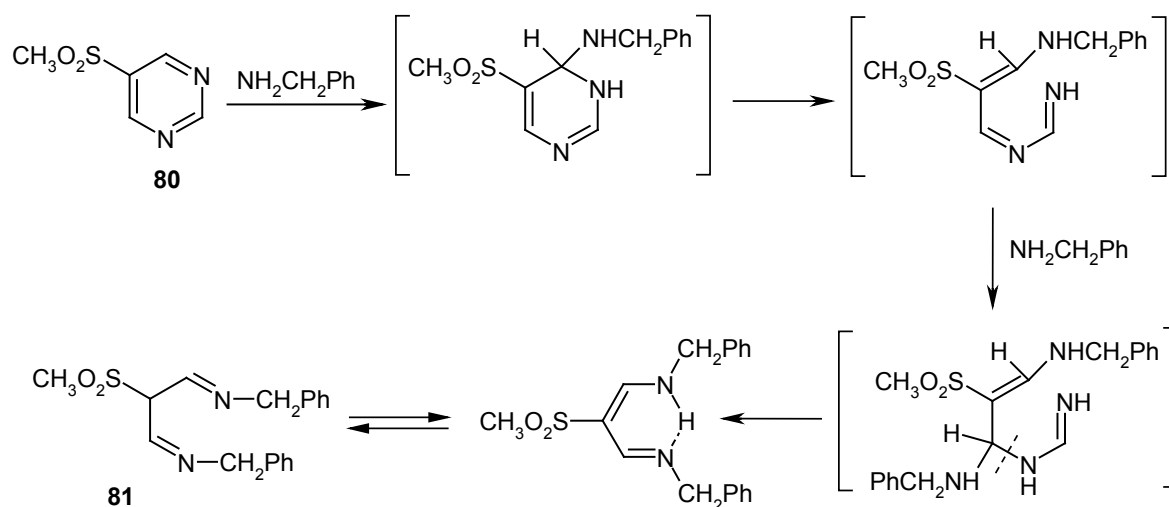
Interessanterweise liegen 4-substituierte 5-Brompyrimidine in $\text{KNH}_2/\text{flüs. NH}_3$ als anionisches Amido-Addukt **77** vor, was NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde^[68, 69]. Die Eliminierung des Bromwasserstoffs führt zur Bildung von 6-Aminopyrimidin **72b**, das zwei endocyclische markierte Stickstoffatome enthält.

Ein Beweis für die Bildung eines C-2 Amido-Adduktes ist die Tatsache, dass 5-Brom-4-piperidinopyrimidin (**78**) in $\text{KNH}_2/\text{flüs. NH}_3$ 2-Amino-4-piperidinopyrimidin **79** (ein Produkt der *tele*-Substitution) ergibt ^[70].



Es wurden noch einige weitere nucleophile Substitutionsreaktionen beschrieben, die nach dem $\text{S}_\text{N}(\text{ANRORC})$ -Mechanismus ablaufen ^[71]. Die Anwesenheit von Amid-Ionen ist aber nicht obligatorisch für den Verlauf solche Reaktionen ^[2, 67].

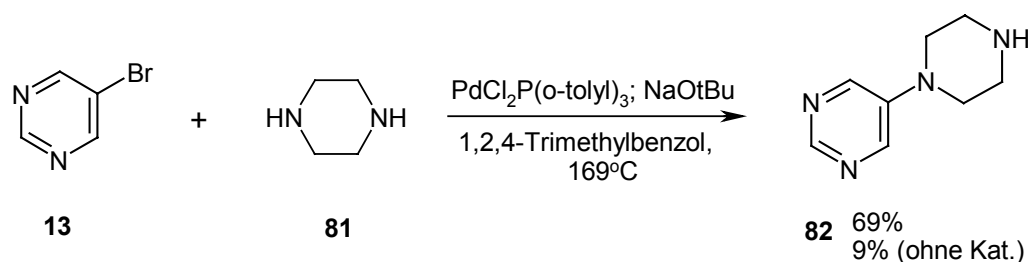
Alle Versuche, ein 5-Alkylsulfonylpyrimidin **80** mit Aminen umzusetzen, führten allerdings nicht zum entsprechenden 5-Aminopyrimidin. 1,3-Bis(benzylimino)-2-methylsulfonylpropan (**81**) ist das einzige Produkt, das aus der Umsetzung von **80** mit Benzylamin isoliert werden konnte ^[72]. Analog reagieren 5-Methylsulfinylpyrimidine mit aliphatischen Aminen.



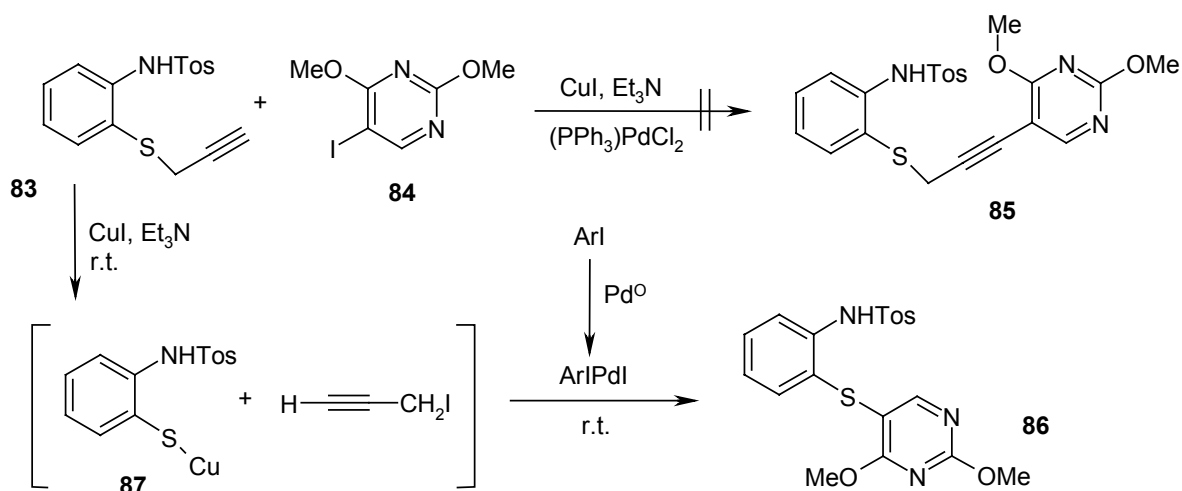
1.3.5 5-Halogenpyrimidine in katalysierten nucleophilen Substitutionsreaktionen

In den letzten 25 Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelten sich die Übergangsmetallkatalysatoren zu äußerst leistungsfähigen Hilfsmitteln für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen ^[73]. Zahlreiche Monografien und Übersichtsartikel dokumentieren die zunehmende Häufigkeit, mit der metallkatalysierte Kupplungsprozesse in verschiedenen Forschungsbereichen, von der organischen Synthese bis hin zu den Materialwissenschaften, eingesetzt werden. Ursprünglich wurden diese Methoden vor allem für die Bildung einer C-C-Bindung verwendet ^[74, 75]. In den letzten Jahren ist allerdings eine beträchtliche Anzahl von Veröffentlichungen erschienen, welche als Ziel die Entwicklung neuer metallkatalysierter Methoden für C(Aryl)-N-, C(Aryl)-O-, C(Aryl)-S-, C(Aryl)-P-Verknüpfung haben ^[76-79]. Diese Methoden beruhen hauptsächlich auf den wegweisenden Forschungsarbeiten von Buchwald et. al. ^[80] sowie Hartwig et. al. ^[81-83]. Die enorme Beliebtheit dieser Reaktionen zeigt ihre Anwendung bei der Synthese vieler faszinierender Verbindungen mit vielversprechenden biologischen Eigenschaften. Dabei wurden verschiedene Palladium-katalysierte Methoden, unterschiedliche Liganden, verschiedene Lösungsmittel und Substrate beschrieben. Darüber hinaus wurden seit 1998 beträchtliche Fortschritte in der Entwicklung von Katalysatoren auf der Basis von Palladium erzielt, die für Kupplungen mit verschiedenen (unter anderem nichtaktivierten und sogar elektronenreichen) Arylchloriden geeignet sind. Fu et. al. ^[84] haben wesentlich zu dieser Entwicklung beigetragen.

Die relativ trägen 5-Halogenpyrimidine wurden auch als Substrate in derartigen katalysierten Reaktionen eingesetzt. So reagiert 5-Brompyrimidin (**13**) mit Piperazin (**81**) unter Buchwald-Hartwig-Bedingungen unter Bildung von 5-(Piperazin-1-yl)-pyrimidin (**82**), einer wichtigen Zwischenstufe bei der Synthese eines neuen Antagonisten der μ -Opioid Rezeptoren ^[85].



Bei der Umsetzung des Pyrimidins **84** mit dem Alkin **83** unter Bedingungen der Sonogashira-Kupplung ^[86-88] wurde, anstatt des erwarteten Alkins **85**, das Sulfid **86** erhalten ^[89]. Diese interessante Reaktion verläuft über eine primäre Depropargylierung des Tosylat **83**. Das intermediär gebildete Produkt **87** geht unter Pd-Katalyse rasch eine Reaktion mit dem Hetaryl iodid **84** ein, was zu Bildung des Sulfids **86** führt.

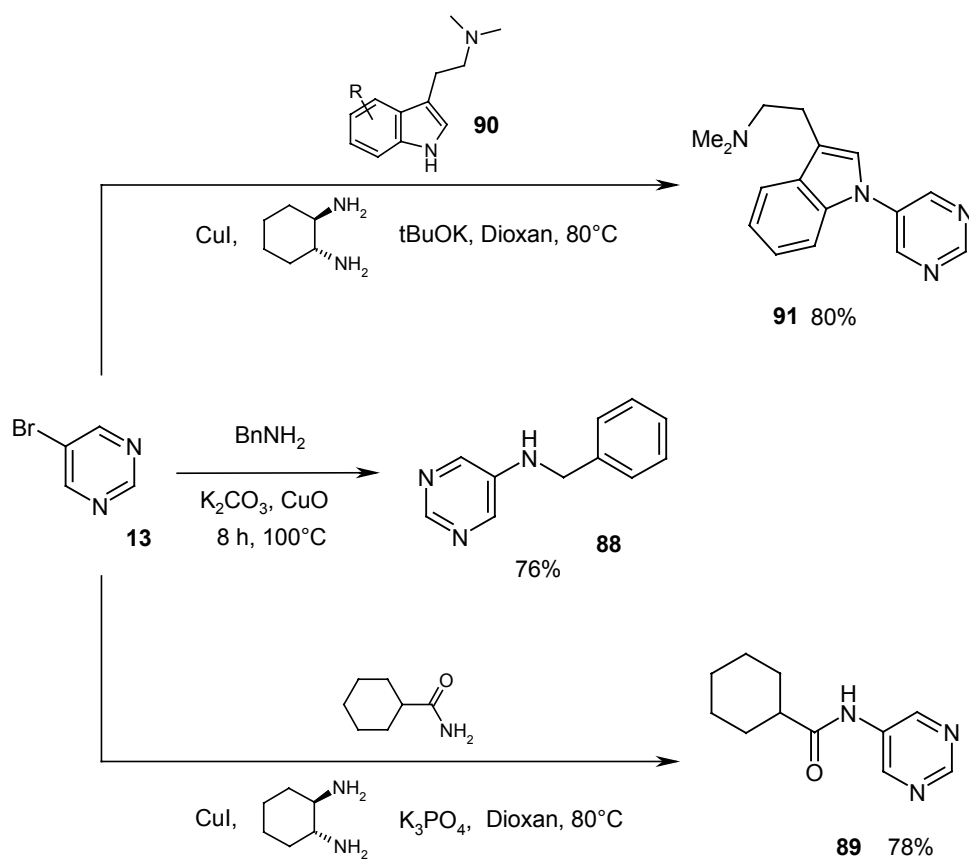


Kupfer-vermittelte C(Aryl)-N-, C(Aryl)-O-, C(Aryl)-S-Verknüpfungen sind Kupplungsreaktionen mit einer großen Bandbreite an Substraten. In dieser Hinsicht ergänzt diese Methode die palladiumkatalysierten Arylierungsreaktionen. Bereits 1903 entdeckte Ullmann die katalytische Wirkung von Kupfer bei nucleophilen Substitutionen. Das zunehmende Interesse an Kupfer-katalysierten Kupplungsreaktionen führte zu weiteren hochinteressanten Veröffentlichungen zahlreicher Forschungsgruppen ^[20, 90-94].

In der Literatur sind nur wenige Beispiele beschrieben, in welchen 5-Halogenpyrimidine als Substrate fungieren ^{[95] [96]}. O'Connor et al. berichten über die Darstellung von 5-Benzylaminopyrimidin (**88**) aus **13** mit Hilfe von CuO ^[97].

Vor kurzem entwickelten Buchwald et. al. eine effiziente und einfache Synthesemethode für polyfunktionalisierte Arylamine durch Reaktion von Arylhalogeniden mit Aminen in Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen und vicinalen Diaminen ^[98, 99]. So beschreibt Buchwald in seinen Untersuchungen, welche die Arylierung von Amiden als Ziel haben, die Darstellung von 5-Cyclohexylcarboxamidopyrimidin (**89**), ausgehend von 5-

Brompyrimidin (**13**)^[99]. Diese Methode wurde bei der N-Arylierung von Tryptamin **90** mit **13** ebenfalls erfolgreich eingesetzt^[100].



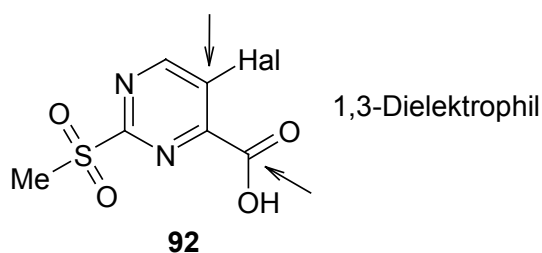
2 Problemstellung

Aufgrund der geringen Reaktivität von 5-Halogenpyrimidinen in nucleophilen Substitutionsreaktionen wurden diese Verbindungen, im Vergleich zu 2-, 4- oder 6-Halogenpyrimidinen, sehr selten bei organischen Synthesen eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Möglichkeit, 5-Halogenpyrimidine als wertvolle Substrate bei nucleophilen Substitutionen einzusetzen, zu untersuchen. Dabei soll die C-5 Stellung im Pyrimidin-Ring durch eine Akzeptorgruppe so aktiviert werden, dass 5-Halogenpyrimidine im Sinne einer S_N^{ipso} -Reaktion leicht reagieren können.

Unter anwendungsbezogenen Aspekten ist es eine lohnende Aufgabe, die 5-Halogenpyrimidine als Bausteine zur Synthese mehrkerniger heterocyclischer Systeme zu nutzen. Dafür sollte ein geeignetes und leicht modifizierbares Teilstück in den zu untersuchenden Molekülen vorhanden sein. Eine synthetische Möglichkeit zur Variation von Substituenten im bereits aufgebauten Pyrimidinsystem ist daher wünschenswert.

Als Grundstruktur für unsere Untersuchungen haben wir 5-Halogen-2-methylsulfonylpyrimidin-4-carbonsäuren (**92**) ausgewählt ^[101].



Die angegebene Verbindung erfüllt alle oben gestellten Anforderungen. Dieses polyfunktionelle Pyrimidin **92** enthält ein Halogenatom in 5-Stellung und insgesamt drei elektrophile Zentren, wobei das vicinal-angeordnete Halogenatom und die Carbonylgruppe ein 1,3-dielektrophiles Fragment bilden, das ein wertvoller Baustein für die Synthese mehrkerniger kondensierter Heterocyclen ist. Die C-5 Position wird durch die *ortho*-ständige Carboxygruppe und die *para*-ständige Alkylsulfonylgruppe aktiviert. Letztere

besitzt ein sehr starkes Akzeptorvermögen: die Hammet-Konstante für CH_3SO_2 ist $\delta=0.72$ [102]. Die Carboxylgruppe gibt die Möglichkeit, zahlreiche, leicht zugängliche Derivate von **92** darzustellen und zu untersuchen.

Da bislang nur wenige nucleophile Cyclisierungsreaktionen von 5-Halogenpyrimidinen bekannt sind, wäre es von synthetischem Interesse, die in **92** vorliegende 1,3-dielektrophile Einheit mit Dinucleophilen zu kombinieren. Es sollten deshalb geeignete Dinucleophile ausgewählt werden. Dadurch erscheint die Darstellung anellierter Pyrimidine **93** gemäß der in Abb. 8 angegebenen Synthesesequenz möglich.

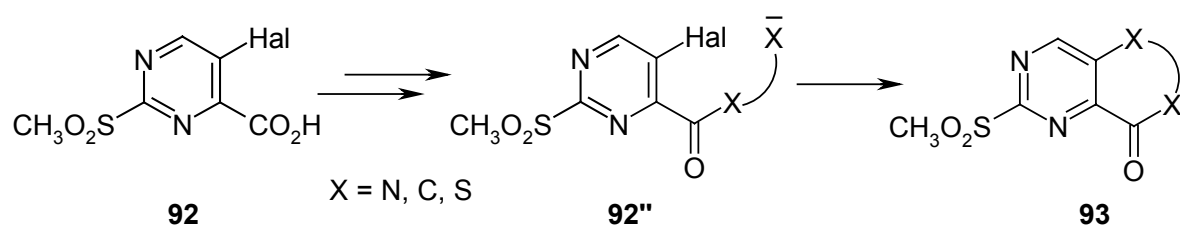
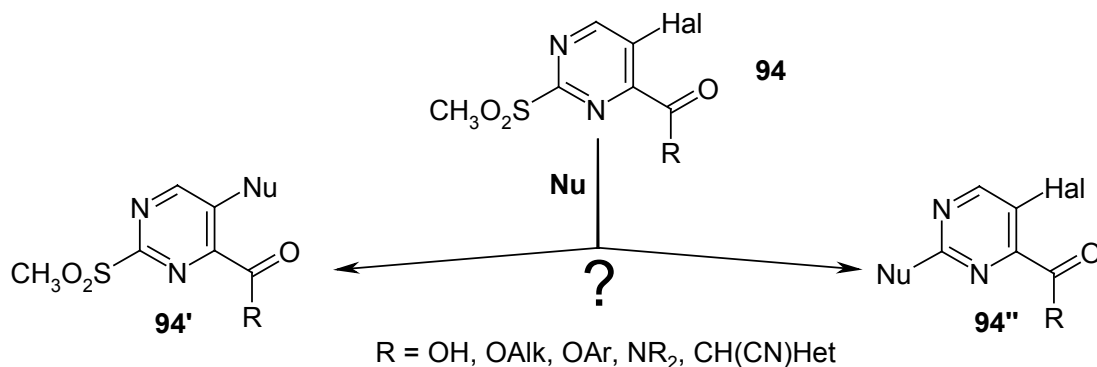


Abb. 8: Syntheseprinzip zur Darstellung kondensierter Pyrimidine **93** aus **92**.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben (s. S. 7), führt die Umsetzung von polyfunktionellen Pyrimidinen mit nucleophilen Reagenzien zu einem Produktgemisch und der Reaktionsverlauf lässt sich nicht immer vorhersehen. Deshalb stellte sich die Frage, ob bei der Umsetzung der Verbindungen **94** mit Nucleophilen Konkurrenzreaktionen zwischen C-2/C-5 oder der Carbonyl-Einheit auftreten, bzw. ob, trotz polyfunktionellem Charakters des Eduktes, eine regioselektive Reaktion möglich ist.



2-Halogen(aryl- bzw. hetaryl-)carbonsäuren **I** sind als wertvolle Synthesebausteine bekannt (Abb. 9), die für den Aufbau von mehrkernigen benzo- bzw. heteroanellierten Systemen eingesetzt werden können. Als Cyclisierungspartner sollen dabei doppelt nucleophile Reagenzien angewendet werden. Der Einsatz von 2-Aminoazaheterocyclen **95** und Hetaryl-2-acetonitrilen **96** führt zur Bildung von isomeren kondensierten Heterocyclen **III** und **IV** mit einem Brückenkopf-Stickstoffatom ^[103-107].

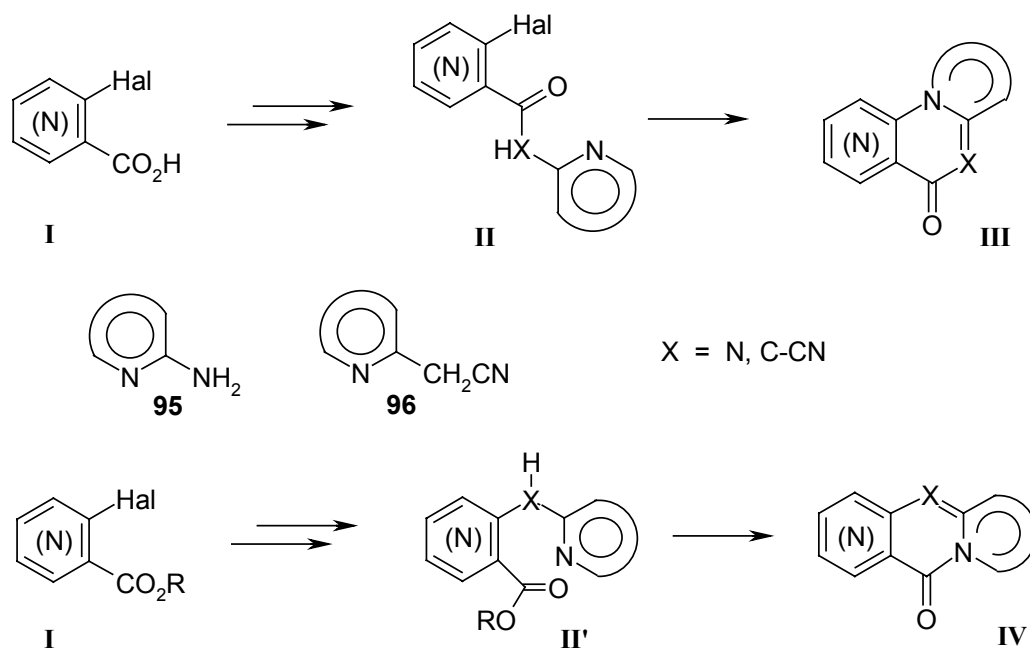
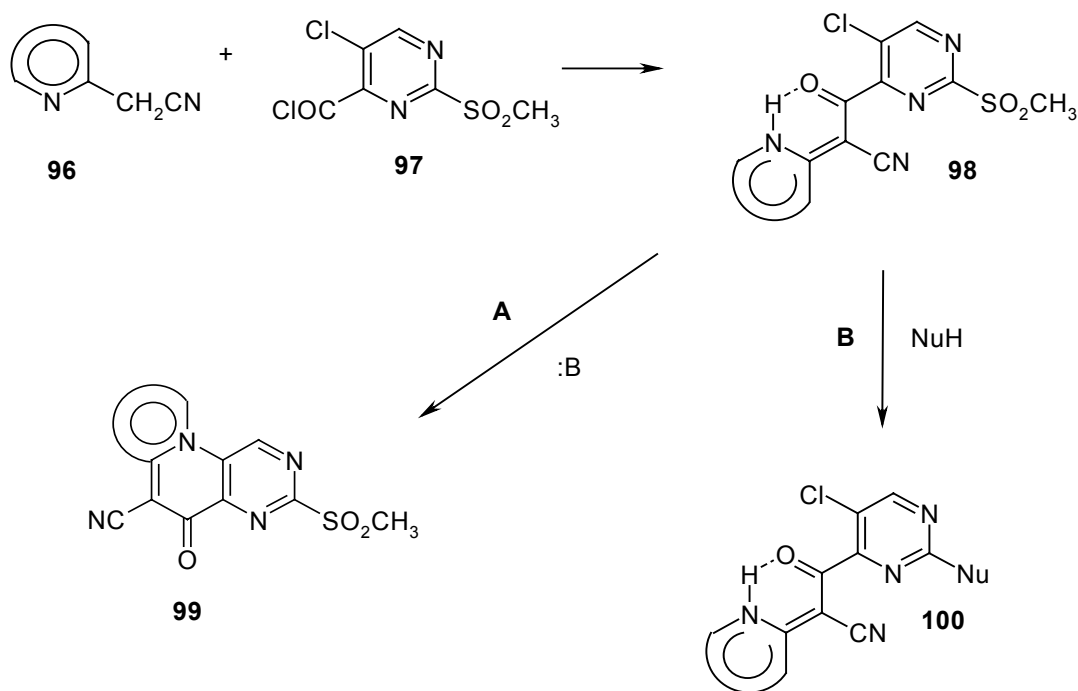


Abb. 9: Mögliche Reaktionswege bei Umsetzungen von **95**, **96** mit **I**.

Unter Berücksichtigung der Vielfalt der literaturbekannten 2-Aminoazaheterocyclen **95** und Hetaryl-2-acetonitrile **96**, können durch diese Synthesestrategie eine große Anzahl heterocyclischer Systeme synthetisiert werden.

Es erschien uns daher sinnvoll zu überprüfen, ob man über die Synthese der Ketonitrile **98** und anschließende Cyclisierung zu den Ringsystemen **99** gelangen kann.



Da die Verbindungen **98** ein elektrophiles Zentrum in der C-2 Position des Pyrimidinringes erhalten, das zudem mit einer guten Abgangsgruppe verbunden ist, könnten sie ein größeres synthetisches Potenzial aufweisen, als alle bisher bekannten 2-(2-Halogen-aryl/hetaryl)-2-oxo-1-(hetaryl-2)propionitrile **II** (Abb. 9). Während in früheren Fällen (Abb. 9) der Ringschluß (Weg **A**) die einzige mögliche Reaktion gewesen ist, könnte im Fall von **98**, ein nucleophiler Angriff auch an der aktivierten 2-Stellung des Pyrimidins **98** erfolgen (Weg **B**). Was allerdings nicht zu kondensierten Heterocyclen führen würde.

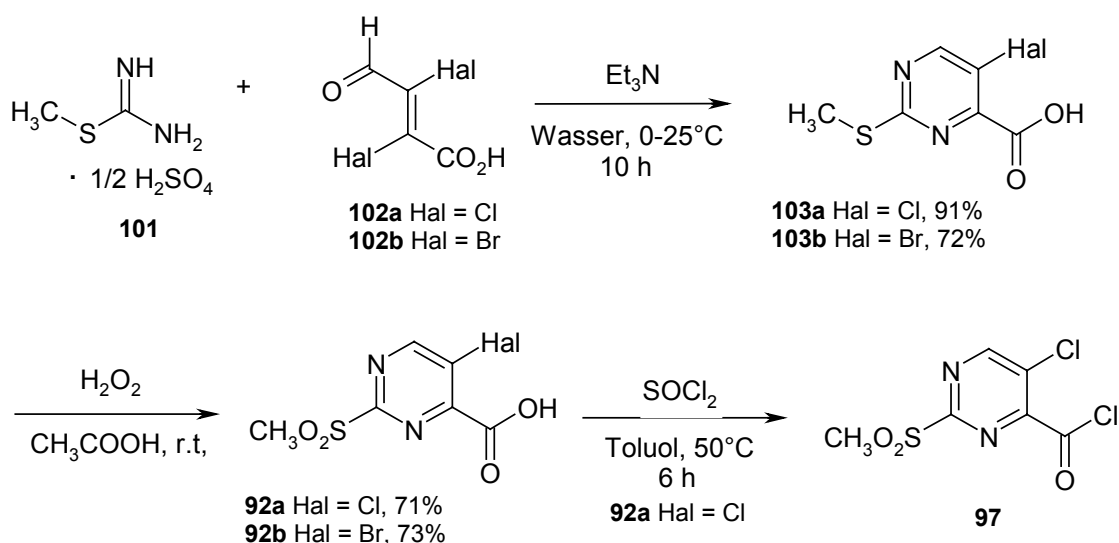
In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, den Reaktionsverlauf der Substrate **98** mit Nucleophilen in Abhängigkeit von der Art des heterocyclischen Substituenten, des Nucleophils und den Reaktionsbedingungen zu untersuchen. Hierbei ist es sinnvoll, den Einfluss des heterocyclischen Substituenten auf den Verlauf der intramolekularen N-Arylierung der Edukte **98** systematisch zu untersuchen. Deshalb ist es wichtig, die Verbindungen **96** darzustellen, die sich sowohl durch die Basizität als auch durch die sterische Umgebung der Stickstoffatome des heterocyclischen Fragmentes unterscheiden.

II Ergebnisse und Diskussion

1 Nucleophile Substitutionsreaktionen an Derivaten der 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **92**

1.1 Darstellung der verwendeten 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **92**

5-Chlor- (**92a**) und 5-Brom-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure (**92b**) werden aus S-Methylthioharnstoff (**101**), Mucochlor- **102a** (Hal = Cl) bzw. Mucobromsäure **102b** (Hal = Br) und anschließender Umsetzung von (**103a,b**) mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure dargestellt.

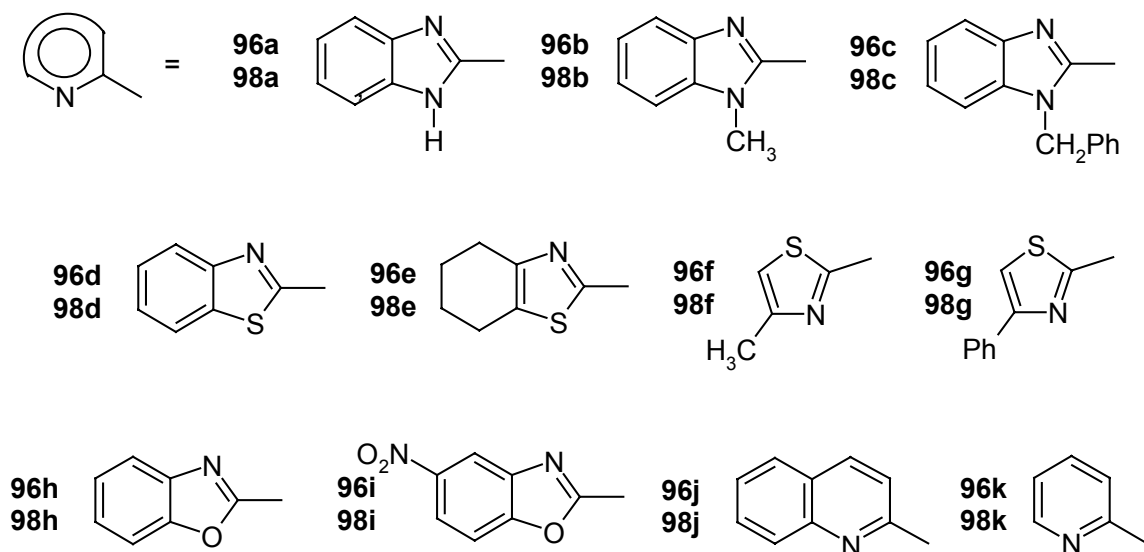
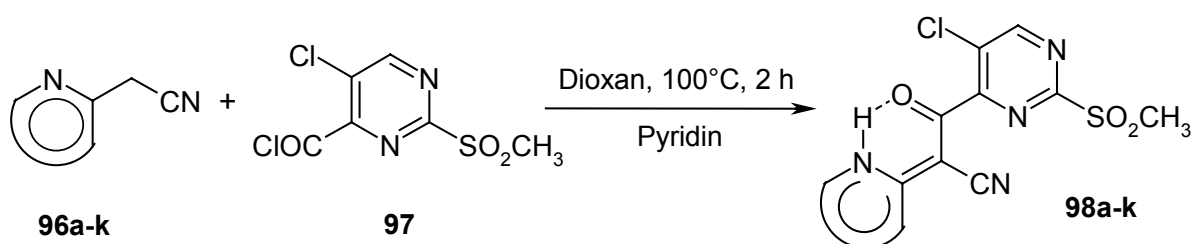


Da wir für unsere Untersuchungen große Mengen an **92** benötigten, wurde das Syntheseverfahren optimiert. In mehreren Versuchen wurde der Thioharnstoff **101** mit Mucochlorsäure (**102a**) in Gegenwart v verschiedener Basen bei unterschiedlichen Temperaturen umgesetzt. Als beste Methode erwies sich: zu einer äquimolaren Mischung der Edukte in Wasser bei 0-5°C Triethylamin (4 Äquivalente) langsam zuzugeben. Die nach 5-10 Stunden abgeschiedene Säure **103a** lässt sich problemlos abfiltrieren. **103a** wird dabei in 91% Ausbeute (Lit. 64% ^[108]) als spektroskopisch reine Säure **103** isoliert, die damit in Mol-Mengen zugänglich ist. Weitere oxidation mit dem Wasserstoffperoxid

liefert die 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **92a,b**. Säurechlorid **97** wird aus **92a** durch die Umsetzung mit Thionylchlorid dargestellt.

1.2 Acylierung der Hetaryl-2-acetonitrile **96** mit 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**). Darstellung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrilen **98**

Die Umsetzung der Hetaryl-2-acetonitrile **96a-k** mit 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) in aprotischen Lösungsmitteln (Dioxan, Acetonitril oder Toluol) in Gegenwart von Pyridin ergab nach Aufarbeitung der Reaktionsgemische erwartungsgemäß die 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile **98a-k** in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten (83-97%).



Bei allen Verbindungen handelt es sich um kristalline Feststoffe, die in Folgereaktionen einfach zu handhaben sind. Die Strukturen von **98a-k** konnten jeweils über die physikalischen Daten (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, IR) und die Elementaranalysen abgesichert werden. In den IR-Spektren erkennt man die intensiven Absorptionsbanden bei $1130\text{--}1120\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$) und $1315\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$), die den Valenzschwingungen der Methylsulfonyl-Gruppe zugeordnet werden.

Die ^1H -NMR-Spektren von **98a-k** zeigen ein 1H Singulett bei 9.41–9.47 ppm (C-6 Proton des Pyrimidinrings) und ein 3H Singulett bei 3.46–3.49 (Methylsulfonyl-Gruppe) sowie weitere Signale im aromatischen Bereich, die durch den heterocyclischen Substituenten hervorgerufen werden.

Ein wesentliches Merkmal der Struktur dieser Verbindungen besteht darin, dass sie theoretisch in der Enol- **A**, der Keton- **B** und der Enaminform **C** existieren können (Abb. 10).

Anhand unserer NMR- und IR-spektroskopischen Daten kann lediglich festgestellt werden, dass sowohl in festem Zustand, als auch in Lösung die Nitrile **98** ausschließlich in den Formen **B**, **C** oder **D** vorliegen.

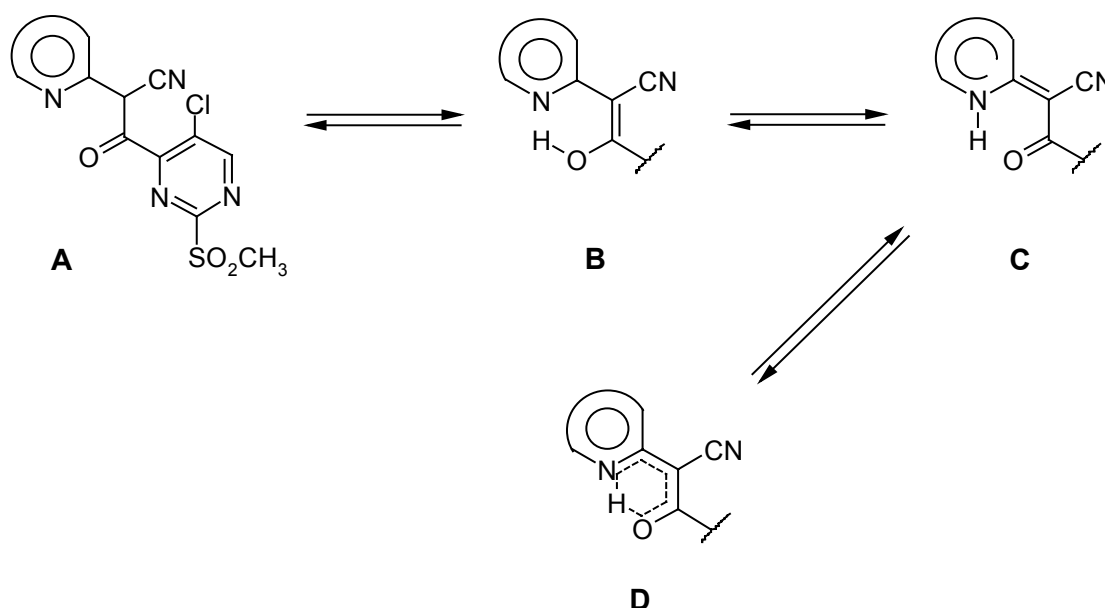


Abb.10: Prototrope Tautomerie bei den Cyaniden **98**.

In den ^1H -NMR-Spektren von **98a-k** (DMSO-d_6) ist ein breites Singulett bei $\delta = 13.25\text{--}15.16$ für ein Proton zu beobachten, welches beim Austausch mit D_2O verschwindet. Da die chemische Verschiebung dieses Protons nicht von der Konzentration der Lösung abhängig ist, kann man die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe und dem Stickstoffatom des Heterocyclus annehmen.

In allen aufgeführten ^{13}C -NMR-Spektren ist ein Signal eines quartären Kohlenstoffatoms bei $\delta_{\text{C}} = 69\text{--}75$ zu beobachten, das dem zentralen Atom des Fragmentes $\text{C}(\text{O})\text{--C}(\text{CN})\text{--C}(\text{N}_{\text{het.}})$ zugeordnet werden kann. Die sp^2 -Hybridisierung dieses Kohlenstoffatoms deutet erneut auf die Abwesenheit der Form **A** hin. Die Werte der chemischen Verschiebung der Kohlenstoffatome in der erwähnten Gruppierung lassen uns keine eindeutige Aussage über vorherrschende tautomere Form **B** oder **C** treffen ^[109-111].

Somit können die Strukturen **98** in der Form **D**, in dem sich die intramolekulare Wasserstoffbrücke von Chelat-Typ bildet, besser dargestellt werden. Den Beitrag der Formen **C** oder **B** können wir lediglich annehmen.

Die IR-Spektren der Nitrile **98** zeigen die charakteristischen Banden für die intramolekulare Wasserstoffbrücke als breite Bande im Bereich $3400\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, sowie die charakteristischen Valenzschwingungen der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bindung bei $2205\text{--}2195\text{ cm}^{-1}$. Die Verschiebung der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Absorptionsbande, im Vergleich zu deren typischer Lage im IR-Spektrum ($2260\text{--}2220\text{ cm}^{-1}$ ^[112]), kann durch Konjugation erklärt werden, was wiederum auf die Tautomeren **B**, **C** und **D** hinweist. Daher folgt, dass sowohl in Lösung als auch im festen Zustand die Ketoform **A** fehlt.

In einigen Fällen ist es uns jedoch gelungen, das vorherrschende Tautomere zu identifizieren. Anhand von ^1H -NMR-Spektren und einer Röntgenstrukturanalyse wurde festgestellt, dass 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**) vorwiegend als Enamin **C** vorliegt.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **98k** in DMSO-d_6 (Abb. 11) fällt neben den Signalen der aromatischen Protonen und der Methylsulfonyl-Gruppe auch das verbreiterte ^1H Triplett bei $\delta = 8.48$ auf. Durch Zugabe von D_2O entsteht aus dem Triplett ein Dublett mit $^3J = 5.95\text{ Hz}$, welches auf das α -Pyridinproton hinweist.

Die Zunahme der Multiplizität dieses Protons (ein Triplett statt ein Dublett) kann durch die $^3J_{HH}$ Kopplung zwischen ihm und dem N-H Proton erklärt werden, was darauf hinweist, dass das Wasserstoffatom kovalent an das Pyridinstickstoffatom gebunden ist. Dies bestätigt, dass die Verbindung **98k** in Lösung bevorzugt in der Form **C** vorliegt.

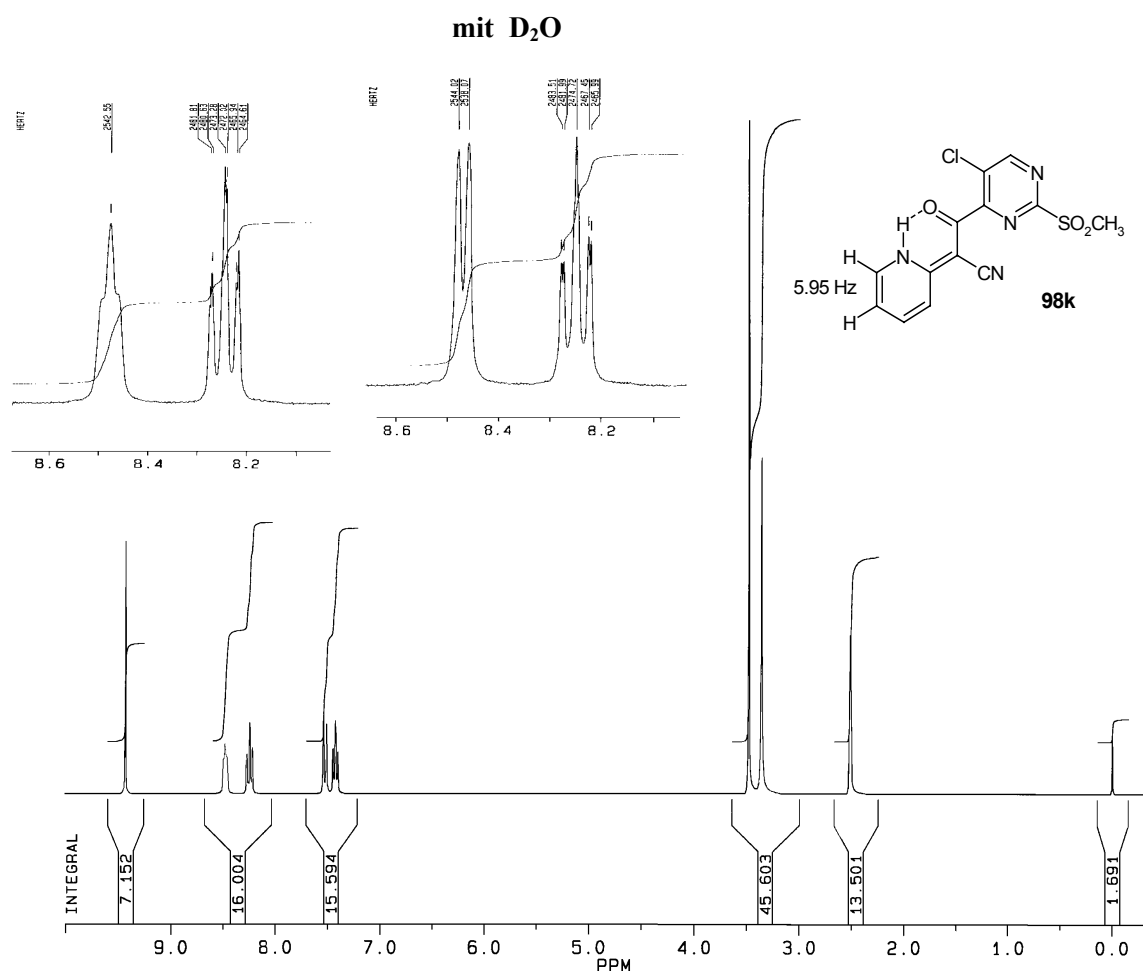


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d_6) von **98k**, und Ausschnitte mit Zusatz von D_2O .

Leider ist für die anderen Derivate **98** eine derartige Spin-Spin-Wechselwirkung nicht zu beobachten, da zwischen dem oben genannten N-H-Proton und dem nächsten Wasserstoffatom mindestens vier Bindungen liegen.

Wie bereits geschildert, liefern die IR-Spektren keinen eindeutigen Hinweis auf die bevorzugte Tautomerenform im festen Zustand. Daher ließen wir eine Röntgenstruktur für **98k** anfertigen (Abb. 12).

Wie aus der Röntgenstruktur hervorgeht, liegen in **98k** alle Atome des Pyridingerüsts sowie die Cyano- und Carbonyl-Gruppe mit einer Genauigkeit von 2.5 ppm in einer Ebene. Die flache Konformation dieses Fragmentes wird durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen N(1) und O(1) (H...O 201 pm, N-H...O 131°) stabilisiert. Der Pyrimidinring ist fast senkrecht zu dieser Ebene verdreht (der Torsionswinkel C(6)-C(8)-C(9)-N(4) ist 96.2(3)°). Die Bindungslängen im Pyridinring C(1)-C(2) 140.6(4) pm; C(2)-C(3) 138.1(4) pm; C(3)-C(4) 137.9(5) pm; C(4)-C(5) 136.0(5) pm; N(1)-C(1) 134.6(4) pm und N(1)-C(5) 135.0(4) pm weisen auf die Aromazität des Pyridinringsystems hin.

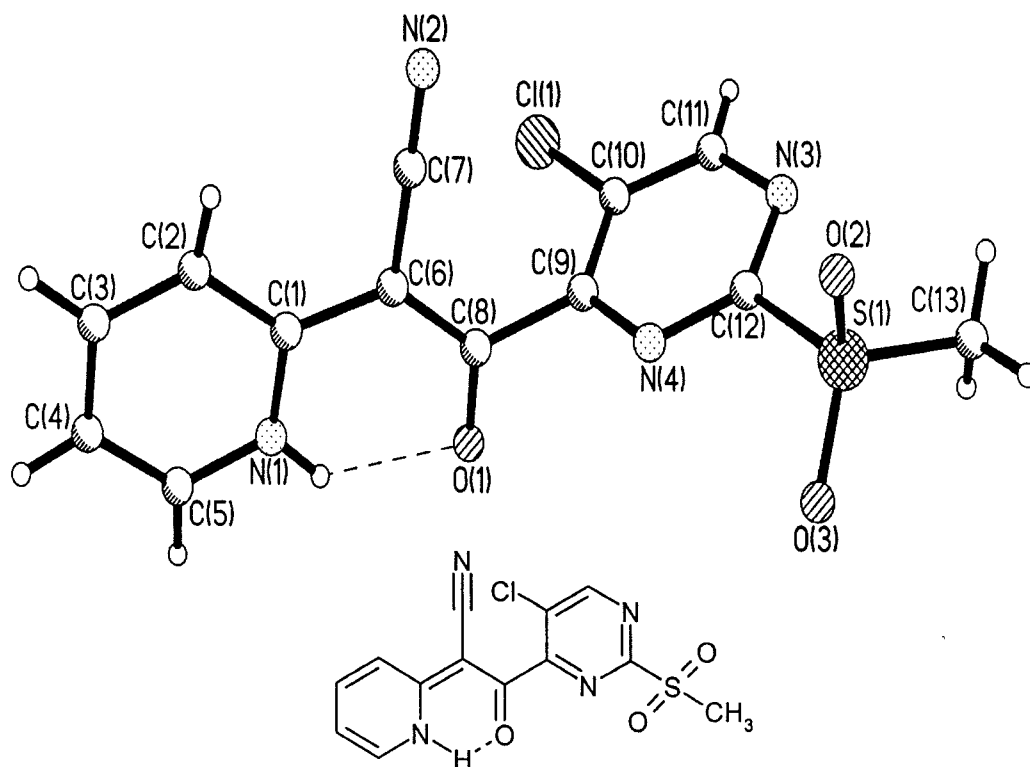
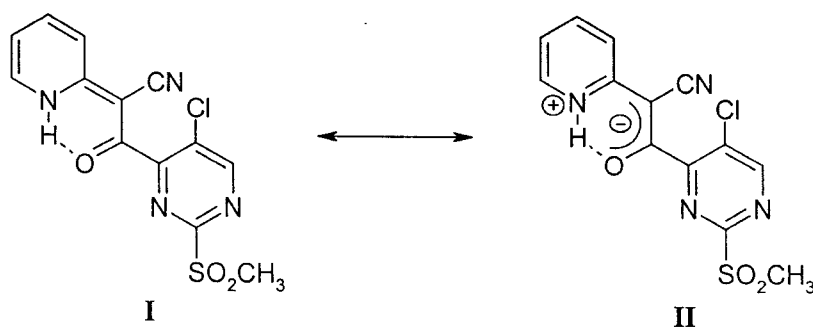


Abb. 12: Röntgenstrukturanalyse von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**). Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der IUPAC Nomenklatur.

Andererseits ist die Bindung C(1)-C(6) 143.5(4) pm deutlich länger als eine normale C-C Doppelbindung ^[113]. Die Bindungen O(1)-C(8) 124.8(4) pm und C(6)-C(8) 140.1(4) pm haben Werte, welche zwischen den Werten für Doppel- und Einfachbindungen (entsprechend für C-O Bindungen 121.0 pm, 133.3 pm und C-C Bindungen 136.2 pm, 146.4 pm ^[113]) liegen. Aufgrund der Bindungslängen kann man zum Schluss gelangen, dass der Pyridinring, das C(6) Atom, die Cyano- und die Carbonyl-Gruppe ein planares delokalisiertes System bilden. Daher wird **98k** in festem Zustand am besten durch die zwitterionische Form **II** beschreiben.

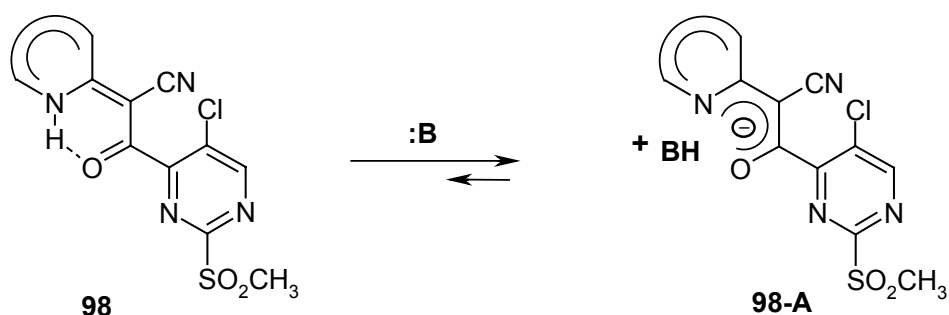


Um weitere Informationen über das Tautomerengleichgewicht im Falle der (Benz)azolderivate **98a-i** zu erhalten, wurden verschiedene Untersuchungen, wie long-range NMR-Experimenten, vorgenommen.

Es sind keine $^3J_{CH}$ Kopplungen im HMBC-Spektrum von **98b** zwischen C-7 des Benzimidazols zu dem N-H Proton zu sehen, was vermutlich einem schnellen Austauschprozess zugeschrieben werden kann. In Analogie kann man im HMBC-Spektrum von **98k** keine $^3J_{CH}$ Kopplungen des C-5 des Pyridinrings zu dem N-H Proton beobachten. Daher können CH-Korrelationen für die Bestimmung des Tautomerengleichgewichts der untersuchten Verbindungen nicht genutzt werden.

Aufgrund der Schwerlöslichkeit der dargestellten Nitrile **98** konnten keine ^{15}N -NMR Spektren aufgenommen werden. Somit kann auch keine weitere Aussage über die bevorzugte Tautomerenform gemacht werden.

Hierbei ist zu bemerken, dass die chemischen Eigenschaften von **98** in den von uns untersuchten nucleophilen Substitutionsreaktionen unabhängig von der vorliegenden tautomeren Form sind. In Gegenwart einer Base (Nucleophils) wird zuerst ein Anion **98-A** gebildet. Der weitere Reaktionsablauf ist lediglich von den verwendeten Nucleophilen und den Reaktionsbedingungen, nicht aber von den vorherrschenden Tautomeren abhängig.



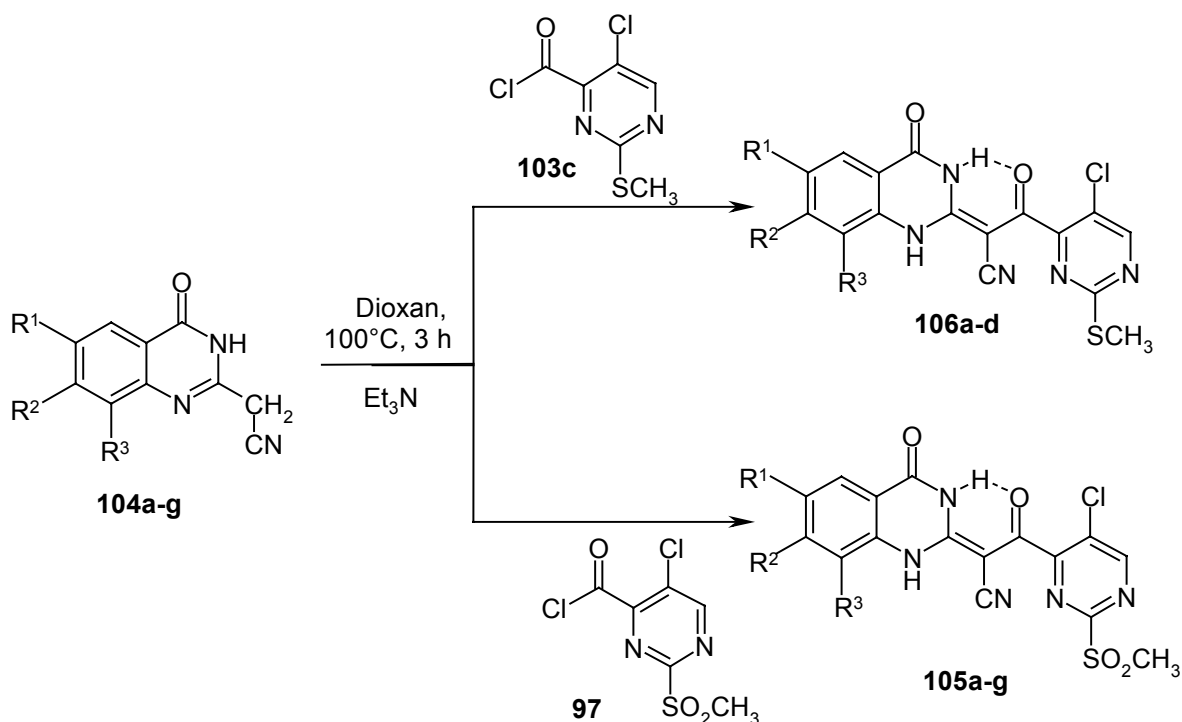
1.3.1 Darstellung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** und 2-[5-Chlor-2-(methylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **106**

In Analogie zu der Nitrilen **96** wurden die 2-(4-Oxo-1,4-dihydro-2-chinazolinyl)-acetonitrile **104** durch Umsetzung mit 5-Chlor-2-methylsulfonyl/methylmercapto-pyrimidin-4-carbonsäurechloriden **97** und **103c** an den aktiven Methylengruppen unter Bildung von **105** und **106** acyliert.

Die Reaktionen von **104** mit den Säurechloriden **97** und **103c** in Gegenwart von Triethylamin in Dioxan bei Siedetemperatur waren bereits nach 1 h (DC-Kontrolle) vollständig abgelaufen. Hierbei wurden nach Umkristallisation Ausbeuten von 60-75% erzielt.

Die Nitrile **105** wurden synthetisiert, da sie als wertvolle Modellverbindungen bei Untersuchungen zur intramolekularen Cyclisierung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98** verwendet werden können. Dies wird im Kapitel 1.5.1 (S. 48) behandelt. Darüber hinaus weisen Chinazolin-4-one vielfältige

biologische Aktivität auf. Sie werden als eine der wichtigsten strukturellen Bestandteile bei der Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstoffe angesehen ^[114]. Die Entwicklung neuer Wege zur Synthese von Chinazolin-4-on-Derivaten erscheint deshalb besonders interessant.



	104a, 105a, 106a	104b, 105b	104c, 105c, 106b	104d, 105d, 106c	104e, 105e, 106d	104f, 105f, 106e	104g, 105g
R ¹	H	Cl	Br	I	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
R ²	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
R ³	H	H	H	H	H	CH ₃	H

Die Strukturen **105**, **106** konnten anhand der Spektren (¹H-NMR, IR) und der Elementaranalysen bestätigt werden. In den IR-Spektren von **105** und **106** sind unter anderem Valenzschwingungen der konjugierten C≡N-Bindung bei 2205-2195 cm⁻¹ und der C=O-Doppelbindung des Chinazolinonrings bei 1700 cm⁻¹ zu sehen. In den Spektren von **105** sind noch zwei weitere charakteristische Valenzschwingungen der SO₂-Gruppierung bei 1315-1310 (ν_{as} SO₂) und 1130 cm⁻¹ (ν_s SO₂) zu beobachten.

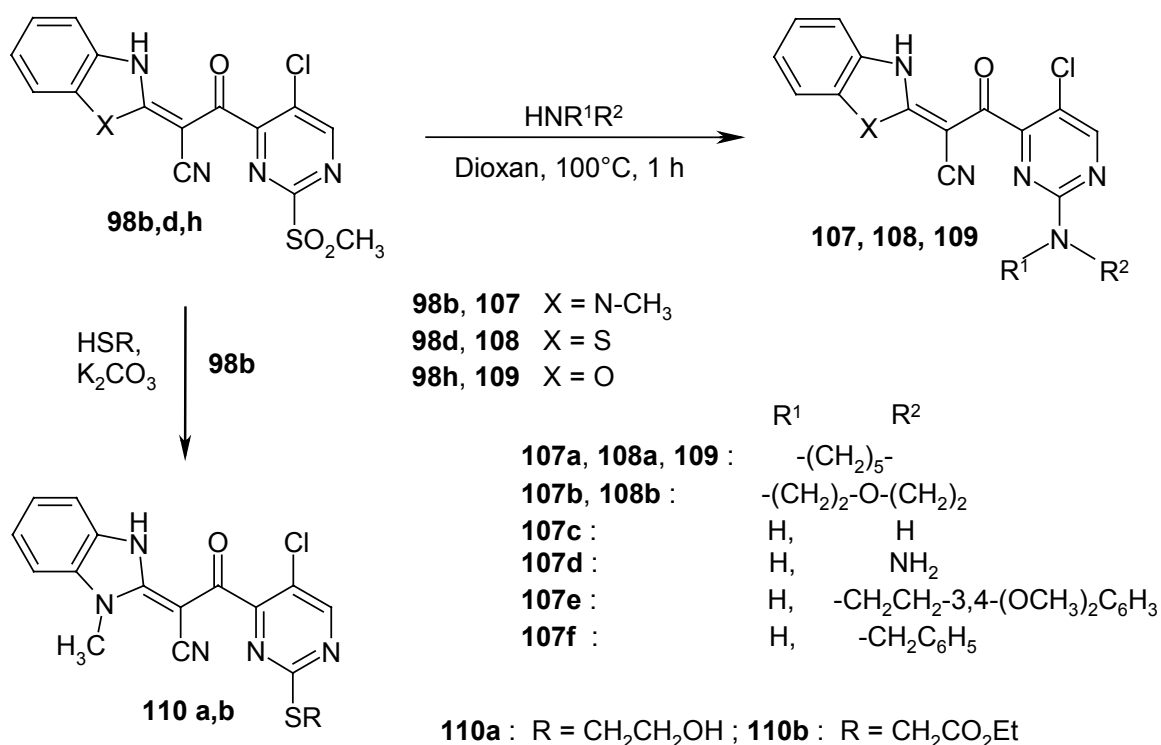
In den ^1H -NMR-Spektren von **105** und **106** in DMSO-d_6 beobachtet man die Singulett der jeweiligen Methylsulfonyl- und Methylmercaptogruppierungen bei $\delta = 3.47$ und 2.57 . Das C-6 Proton des Pyrimidinrestes ergibt jeweils ein Singulett bei $\delta = 9.45$ für **105** und $\delta = 8.95$ für **106**. Die Tieffeld-Verschiebung der C-5 Protonen von ca. $\Delta\delta = 0.4\text{-}0.6$ ppm im Vergleich zu den anderen Phenylprotonen des Chinazolinonrings, die eine chemische Verschiebung im Bereich von $\delta = 8.3\text{-}7.4$ aufweisen, wird durch die unmittelbare Nachbarschaft der magnetisch anisotropen Carbonylgruppe erzeugt.

1.4 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen **98** mit Nucleophilen

Im Pyrimidinring der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98a-k** und **105a-g** sind zwei Abgangsgruppen vorhanden: das Chloratom an C-5 und die Methylsulfonylgruppe an C-2 Position des Ringes. Eine nucleophile Substitution konnte daher an beiden Positionen stattfinden. Obwohl die C-5 Position nicht direkt von den Ringstickstoffatomen beeinflusst wird, ist sie merklich durch die vorhandenen Substituenten, besonders die Methylsulfonylgruppe aktiviert. Somit scheint es interessant, die Reaktivität dieser Substanzen zu untersuchen.

1.4.1 Reaktionen der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98b,d,h** mit Aminen und Mercaptanen

Die Umsetzung der Benzazolderivate **98b,d,h** mit zwei Äquivalenten primärer bzw. sekundärer aliphatischer Amine oder Mercaptane (mit einem Äquivalent Kaliumcarbonat) in Dioxan bei Siedetemperatur ergab nach einer Stunde eine vollständige Umsetzung zu einem neuem Produkt. Nach Aufarbeitung konnte ein fast farbloser, kristalliner Feststoff isoliert werden. Durch eingehende spektroskopische Untersuchungen und die Ergebnisse der Elementaranalyse wurden die Substanzen als 2-[5-Chlor-2-(amino/mercapto)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **107-110** identifiziert. Es wurden Ausbeuten von 90-98% erzielt. Somit läuft der nucleophile Angriff regioselektiv an der C-2 Position des Pyrimidinringes ab.



Dieser Reaktionsverlauf kann durch eine eingehende Betrachtung der Struktur der Edukte **98** erklärt werden. In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass sich das Halogenatom in C-5 Stellung von Pyrimidinen sehr schwer substituieren lässt. Im Gegenteil sind die 2-, 4- und 6- Positionen des Ringes für nucleophile Angriffe aktiviert. Es sei daran erinnert, dass die Verbindungen **98** in Gegenwart einer Base (Nucleophils) in der anionischen Form **98-A** (s.S. 30) vorliegen. Das Carbonyl-Sauerstoffatom hat eine partiell negative Ladung und deshalb weist der Substituent in der C-4 Position keine Akzeptoreigenschaften auf.

In diesem Fall wird also die 5-Stellung lediglich durch die Methylsulfonylgruppe aktiviert. Deshalb gelingt der Austausch der Methylsulfonylgruppe, die sich an einer aktivierten Position des Ringes befindet, durch nucleophile Reagenzien wesentlich leichter als der des Chloratoms.

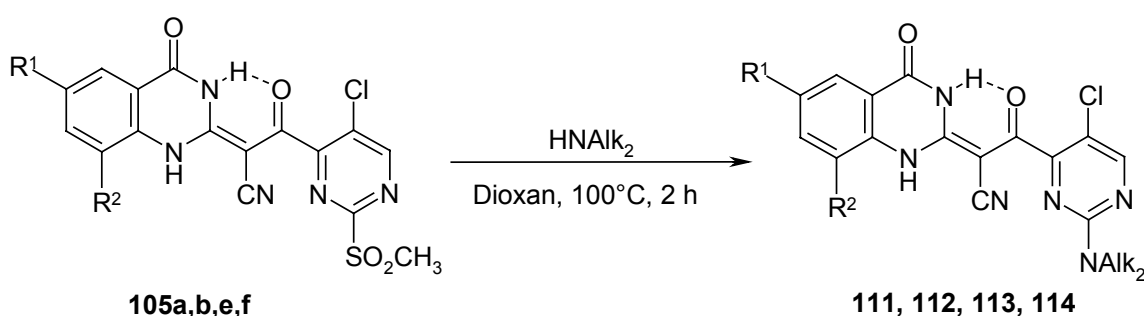
Die Struktur der Pyrimidine **107**, **108**, **109** und **110** wurde durch physikalische und analytische Daten abgesichert. Laut Elementaranalyse enthalten alle Produkte **107-110** Chlor.

Anstatt des Singulets der SO_2CH_3 -Gruppierung sind in den ^1H -NMR-Spektren von **107-110** die Signale der Amin- bzw. Mercaptoeinheit zu beobachten. Die Resonanz des Pyrimidin-Protons ist zwischen $\delta = 8.44$ und 8.57 zu sehen. Die Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta = 1$ ppm im Vergleich zu **98** kann durch einen +M-Effekt des eingeführten Substituenten erklärt werden. D_2O austauschbare NH-Protonen sind in den Spektren von **107c-f** zu beobachten.

Der Austausch der SO_2CH_3 -Gruppe durch eine Amin- bzw. Mercaptoeinheit in den Addukten **98** hat aber keinen großen Einfluss auf die spektrale Charakteristik des restlichen Moleküls. Die Nitril-Gruppe absorbiert in den IR-Spektren bei $2205\text{-}2195\text{ cm}^{-1}$ und die Signale des heterocyclischen Rests in den ^1H -NMR-Spektren entsprechen denen in **98b,d,h**.

1.4.2 Umsetzung von substituiertem 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** mit Aminen

Die Methylsulfonyl-Gruppe in den 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** kann ebenfalls durch aliphatische Amine substituiert werden.



105a, 111 : $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$

105e, 112 : $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$

105b, 113 : $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R}^2 = \text{H}$

105f, 114 : $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{CH}_3$

Unter den geschilderten Bedingungen (Kapitel 1.4.1) gelingt die Umsetzung der Chinazolin-4-on-Derivate **105** mit Aminen zu 2-[5-Chlor-2-(amino)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-

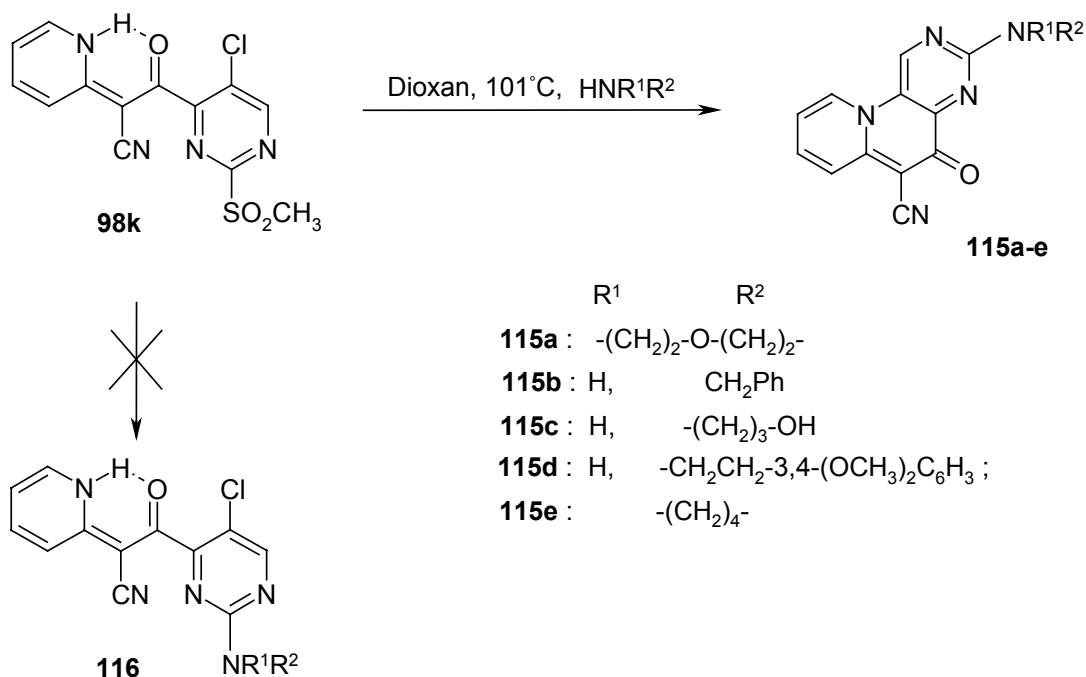
oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen (**111-114**) in ausgezeichneten Ausbeuten von 80-97%. Die Substituenten in der Chinazolin-4-on-Einheit üben kein Einfluss auf den Reaktionsverlauf aus.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Reaktionen von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen **98b,d,h** und **105** mit Nucleophilen regioselektiv an der 2-Position des Pyrimidinrings ablaufen, was zur Bildung der gefundenen Substitutionsprodukte führt. Dieses Verfahren setzt stabile Ausgangsverbindungen ein und lässt sich sowohl in der heterocyclischen Einheit, als auch durch die angewandten Nucleophile breit variieren. Die hier vorgestellten Umsetzungen stellen eine präparativ einfache Vorschrift zur Darstellung der neuen Pyrimidine **107-114** dar.

1.4.3 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**) mit primären und sekundären aliphatischen Aminen. Synthese der Pyrimido[4,5-c]chinazoline **115**

Völlig anders verhält sich 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**) in Umsetzungen mit primären und sekundären aliphatischen Aminen. Bereits nach kurzem Erwärmen einer Lösung von **98k** mit Aminen, scheidet sich in siedendem Dioxan ein gelber Feststoff ab, was in den oben erwähnten Umsetzungen nicht beobachtet wurde.

Die erhaltenen Produkte unterscheiden sich von den schon beschriebenen **107-114** durch schlechtere Löslichkeit sowie wesentlich höhere Schmelzpunkte (>300°C). Die Absorptionskurven in den UV-Vis-Spektren und die Absorptionmaxima unterscheiden sich völlig von denen der Verbindungen **98k** und **107-109**, was auf andere Konjugation und demnach auch auf eine andere Elektronendichteverteilung im Molekül hinweist.



Nach eingehenden MS-, IR- und NMR-Untersuchungen sowie Ergebnissen der Elementaranalyse, die die Abwesenheit von Schwefel sowie Chlor anzeigen, handelt es sich um die 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinazolin-6-carbonitrile **115a-e**.

Alle Umsetzungen wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen, wie bei den Reaktionen der Nitrile **98b,d,h** und **105** mit Aminen durchgeführt. Alle Versuche, die nicht cyclischen Produkte **116**, die mit **107-109** und **111-114** strukturell verwandt wären, zu isolieren, scheiterten jedoch.

In den IR-Spektren von **115a-e** ist unter anderem die intensive Schwingungsbande der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bindung bei $2200\text{-}2195\text{ cm}^{-1}$ zu beobachten. Andererseits sind die charakteristischen Valenzschwingungen der SO_2CH_3 -Gruppe nicht mehr zu sehen.

Die ^1H -NMR-Spektren von **115a-e** in DMSO-d_6 zeigen neben den Signalen des Amin-Substituenten auch ein Singulett des H-1 Protons im Bereich von $9.70\text{-}9.80\text{ ppm}$ (Abb. 13). Das Proton in 10-Position absorbiert bei $\delta = 9.28\text{-}9.33$. Die Tieffeldverschiebung dieser Protonen von jeweils $\Delta\delta = 0.5$ und 0.8 ppm im Vergleich zum Edukt **98k**, sowie ein jetzt beobachteter NOE-Effekt zwischen H-1 und H-10, weisen auf eine angulare Struktur dieser Verbindungen hin.

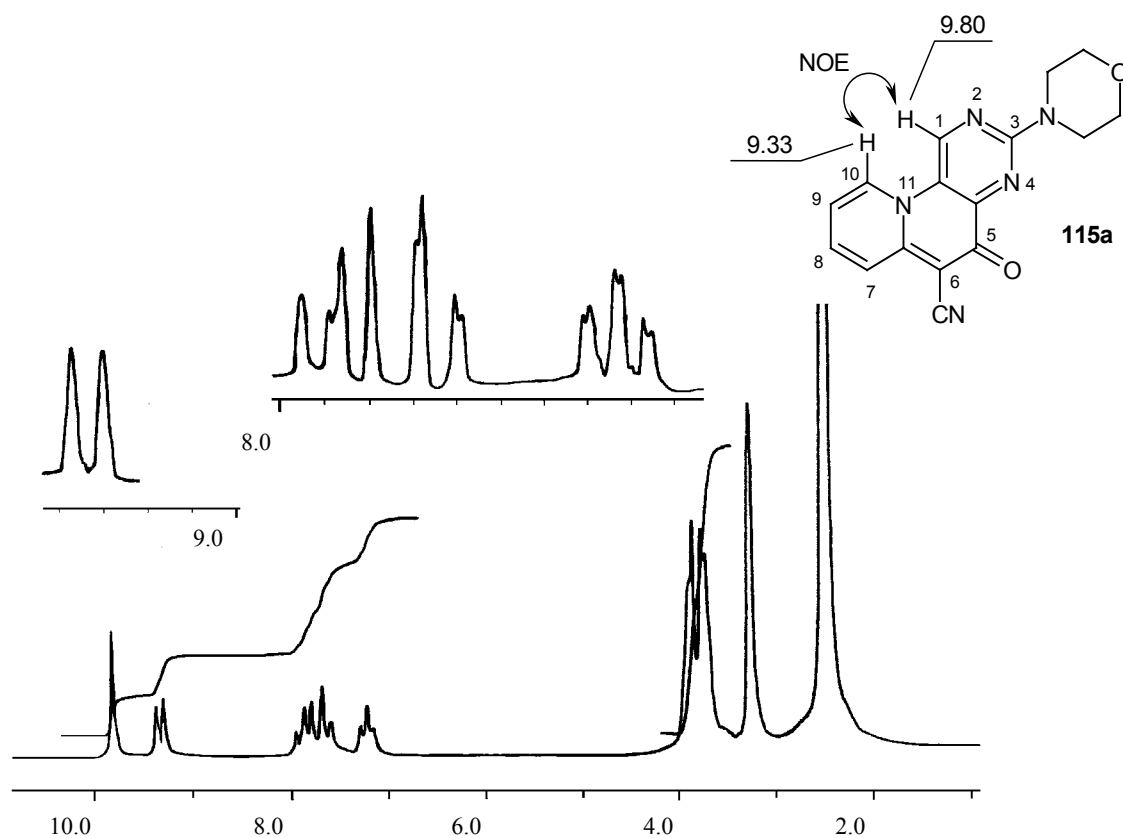


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von **115a** (100 MHz, DMSO-d_6).

Das Fehlen der charakteristischen Valenzschwingung der C=O -Doppelbindung in den IR-Spektren von **115** im Bereich von $1750\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ weist darauf hin, dass sie überwiegend in der bipolaren Form **II** (Abb. 14) vorliegen.

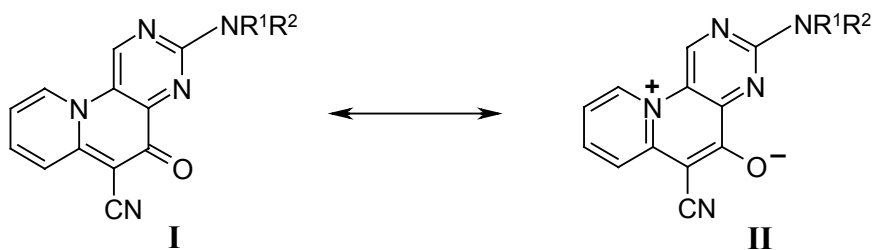


Abb. 14: Delokalisierung in **115**.

Ausgehend von **98k** ist die Bildung der Pyrimido[4,5-c]chinazoline **115** theoretisch auf zwei verschiedenen Reaktionswegen möglich, wie in Abb. 15 gezeigt wird:

- Entweder reagiert das durch den intramolekularen nucleophilen Angriff an C-5 entstandene Zwischenprodukt **117** unter Austausch der Methylsulfonylgruppe weiter zu **115**;
- oder zuerst wird die SO_2CH_3 -Gruppe durch eine Aminogruppe ersetzt und so Produkt **116** gebildet, das anschließend zu **115** cyclisiert.

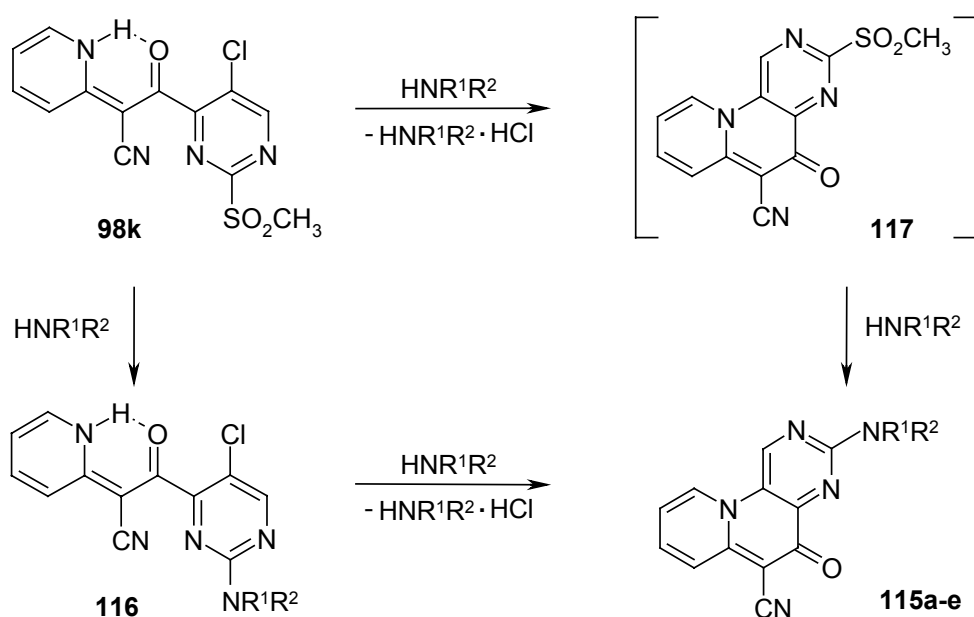


Abb. 15: Mögliche Reaktionswege der Bildung von **115**.

Die Bildung von **116** und die weitere Umsetzung zu **115** erscheint aber als unwahrscheinlich (vgl. Kapitel II 1.7, S. 66). Der Ersatz der elektronziehenden SO_2CH_3 -Gruppe durch den π -Elektronendonatorsubstituenten NAlk_2 erhöht die Elektronendichte an der ohnehin schon wenig reaktiven C-5 Stellung des Pyrimidinringes. Aus diesem Grund kann die Umsetzung von **98k** mit Aminen lediglich über die Bildung des cyclischen Zwischenprodukts **117** ablaufen. Dies reagiert rasch mit einem zweiten Äquivalent Amin und kann daher nicht isoliert werden. Das erste Äquivalent Amin fungiert als Base und bindet den bei der Cyclisierung entstehenden Chlorwasserstoff.

Daraus folgt, dass in der untersuchten Reaktion zuerst ein nucleophiler Angriff an C-5 und dann an C-2 Stellung des Pyrimidinringes abläuft. Dies zeigt ein höchst ungewöhnliches Reaktivitätsprofil – ein, soweit uns bekannt, bisher noch nie beobachteten Reaktionsablauf in der Pyrimidinchemie.

Offenbar ist diese Umkehr der Reaktivität des Pyrimidinringes in dieser Reaktion ausschließlich von den Eigenschaften des untersuchten Edukts abhängig. Ein nucleophiler Angriff eines Pyridinstickstoffatoms (als internes Nucleophil) an die 5-Position führt zur Bildung eines aromatischen Ringsystems. Dies ist gegenüber einem nucleophilen Angriff der Aminogruppe (als externes Nucleophil) an Position C-2 oder C-5 des Ringes bevorzugt. Dies unterscheidet **98k** grundlegend von den analogen Verbindungen **98b,d,h** und **105**.

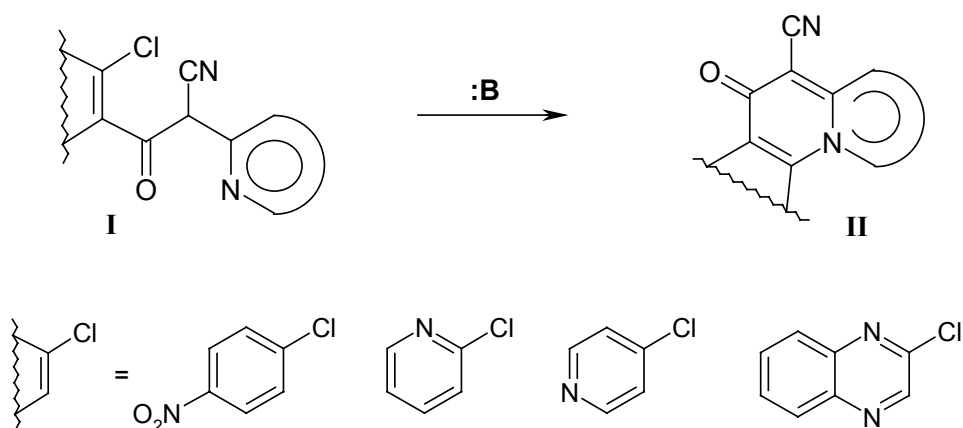
Im Vergleich zu Benzimidazolderivaten **98a,b**, die eine höhere Basizität aufweisen, kann die leichte Cyclisierung des Pyridinderivats **98k** durch wesentlich niedrigere sterische Hinderung am Reaktionszentrum erklärt werden. Im folgenden Kapitel wird der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Cyclisierungsgeschwindigkeit ausführlich behandelt.

Am Ende dieses Abschnitts bleibt festzuhalten:

- Reaktionen des 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorids **97** mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96** und **104** führen zu bisher nicht bekannten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen **98**, **105**.
- Die Umsetzung von **98** und **106** mit Aminen bzw. Mercaptanen stellt eine günstige Möglichkeit zur Synthese bisher nicht bekannter Derivate **107-109**, **111-114** von 2-Amino- bzw. 2-Mercapto-5-chlopyrimidinen und **110** dar.
- Diese Methode eignet sich nicht zur Darstellung der analogen Verbindungen **116**. Die Bildung des cyclischen Produkts **115** aus **98k** spricht dafür, dass zwei konkurrierende Reaktionen ablaufen können: nucleophiler Angriff an der 2- oder der 5-Positionen des Pyrimidinringes. Welcher Reaktionsweg abläuft, hängt hauptsächlich von der Natur des heterocyclischen Substituenten ab.

1.5 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen **98** mit tertiären Aminen. Darstellung und Eigenschaften der kondensierten Pyridopyrimidine **117-122**

Im Molekül der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98** ist, neben den zwei elektrophilen Zentren an C-5 und C-2 des Pyrimidinringes, auch ein nucleophiles Zentrum (das Stickstoffatom des heterocyclischen Substituenten) vorhanden. Daher erscheint eine intramolekulare Hetarylierung, die zu kondensierten Stickstoff-verbrückten Heterocyclen führt, bei allen Verbindungen **98** möglich, wie es im Falle der Umsetzung des Pyridinderivats **98k** mit Aminen beobachtet wurde. Yu. M. Volovenko berichtet in verschiedenen Veröffentlichungen^[103-105, 115] über eine, durch Basen eingeleitete intramolekulare Cyclisierung der 2-Halogen(het)arylcarbonsäurederivate **I**, die in ihrer Struktur sehr ähnlich zu den Verbindungen **98** sind. Dabei konnten die kondensierten Heterocyclen **II** isoliert werden.



Es ist zu erwähnen, dass sich das Halogenatom in den von Volovenko untersuchten Verbindungen **I** an einer aktivierten Position des Ringes befindet bzw. mit einer Akzeptorgruppe aktiviert wurde. Die Diskussion der Reaktivität der Nitrile **98** im Abschnitt 1.2 hat gezeigt, dass die 5-Position des Pyrimidinringes durch die Methylsulfonylgruppe aktiviert wurde. Deshalb ist eine Cyclisierung auch in unserem Fall zu erwarten.

Bereits bei der Schmelzpunktbestimmung der Verbindungen **98** war eine Gasentwicklung zu beobachten. Außerdem enthielten die aus der Schmelze gebildeten kristallinen

Verbindungen kein Chlor mehr und wiesen eine starke Fluoreszenz auf, was für kondensierte Systeme charakteristisch ist.

Durch Erwärmen von **98** in Dioxan in Gegenwart von Triethylamin gelang die Cyclisierung der Nitrile **98a-f,h,k** zu den Heterocyclen **117-122** (Abb. 16).

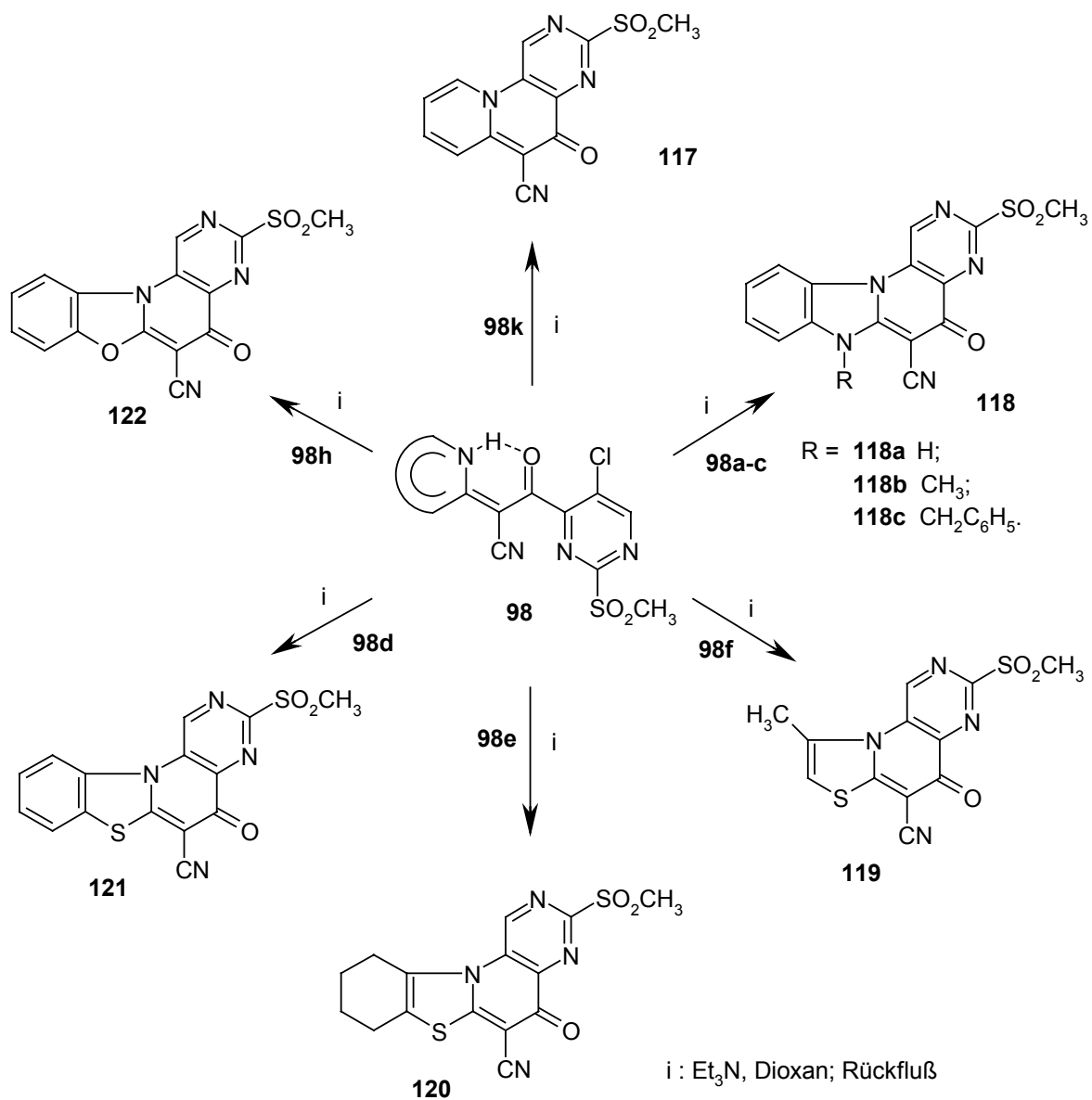


Abb. 16: Darstellung der kondensierten Pyridopyrimidine **117-122** durch Cyclisierung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98**.

Die Nitrile **98a-f,h,k** wurden in Anwesenheit von Triethylamin in Dioxan gelöst und auf Siedetemperatur erhitzt. Während die Pyridin- **98k** und Benzimidazolderivate **98b,c** schon nach wenigen Minuten die Bildung eines kristallinen gelben Feststoffs zeigten, mussten die anderen Derivate **98d,h** mehrere Stunden bis zur vollständigen Umsetzung auf Siedetemperatur erhitzt werden. Anschließend ließen sich die gebildeten Pyridopyrimidine **117-122** in ausgezeichneten Ausbeuten problemlos abtrennen und vollständig charakterisieren.

In den IR-Spektren der Produkte **117-122** zeigen sich unter anderem die erwarteten Schwingungsbanden der Methylsulfonylgruppe bei $\nu = 1315\text{-}1300$ und $1125\text{-}1149\text{ cm}^{-1}$ sowie eine Absorptionsbande bei $\nu = 2200\text{-}2225\text{ cm}^{-1}$, die der C-N-Valenzschwingung der ungesättigten Nitril-Gruppierung zugeordnet wird.

Die ^1H -NMR-Spektren von **117-122** (DMSO-d_6) zeigen neben dem Singulett der Methylsulfonylgruppe bei $\delta = 3.51\text{-}3.55$ auch ein, im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen **98a-f,h,k**, tieffeldverschobenes ($\Delta\delta \approx 1.2$) ^1H -Singulett des H-1 Protons (Pyrimidinproton in **98a-f,h,k**) im Bereich von $10.19\text{-}10.49\text{ ppm}$. In den ^1H -NMR-Spektren von **117**, **118**, **121**, **122** ist noch ein Tieffeldsignal, das dem H-11 Proton (H-10 für **117**) zugeordnet wird, zu beobachten. Der NOE-Effekt zwischen H-1 und H-11 (H-1 und H-10 für **117**), der in (H,H)-NOESY Untersuchungen zu beobachten ist, beweist eindeutig eine angulare Struktur dieser cyclischen Verbindungen.

Die beobachteten Änderungen der chemischen Verschiebungen der ^1H -Protonen beim Wechsel von DMSO-d_6 zu CF_3COOD (Tabelle 2) lässt sich durch eine Protonierung des Moleküls am Sauerstoffatom erklären. Dabei wird die positive Ladung auf das Brückenkopf-Stickstoffatom übertragen (Abb. 17).

Verbindung		117	118a	118b	118c	121	122
δ -Werte, ppm	DMSO-d_6	10.49	10.40	10.44	10.48	10.49	10.48
	CF_3COOD	10.72	10.73	10.75	10.79	10.80	10.61

Tabelle 2: ^1H -NMR-Daten für H-1 Proton der Ringsysteme **117-122** in DMSO-d_6 bzw. CF_3COOD .

Das Fehlen der charakteristischen Valenzschwingungen der C=O-Doppelbindung in den IR-Spektren von **117-122** im Bereich von $1750\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$ weist darauf hin, dass überwiegend die bipolare Form **II** vorliegt.

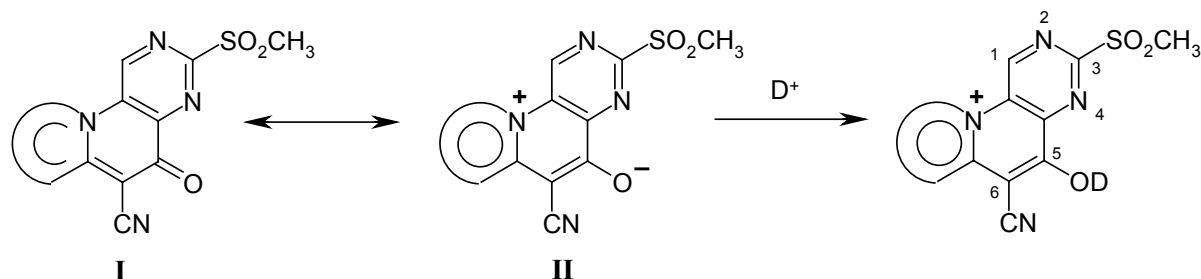


Abb. 17: Delokalisierung in den Pyridopyrimidinen **117-122** und deren Protonierung in CF_3COOD .

Es gelang uns jedoch nicht, aus allen Nitrilen **98** ein cyclisches Produkt darzustellen. Im Falle des 4-Phenylthiazolylderivats **98g** und des Chinolinderivats **98j** konnte auch nach mehreren Stunden Reaktionszeit in siedendem Dioxan keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Die eingesetzte Nitrile **98g** und **98j** konnten in nahezu quantitativer Ausbeute zurückgewonnen werden. Wird die Cyclisierungsreaktion unter drastischeren Bedingungen durchgeführt: Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln (Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid) in Gegenwart von hochsiedenden tertiären Aminen (Dimethyl-benzylamin, Dimethylanilin) oder K_2CO_3 , so kann nach wenigen Minuten kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Aus dem entstandenen komplexen Reaktionsgemisch lassen sich aber keine charakterisierbaren Produkte isolieren.

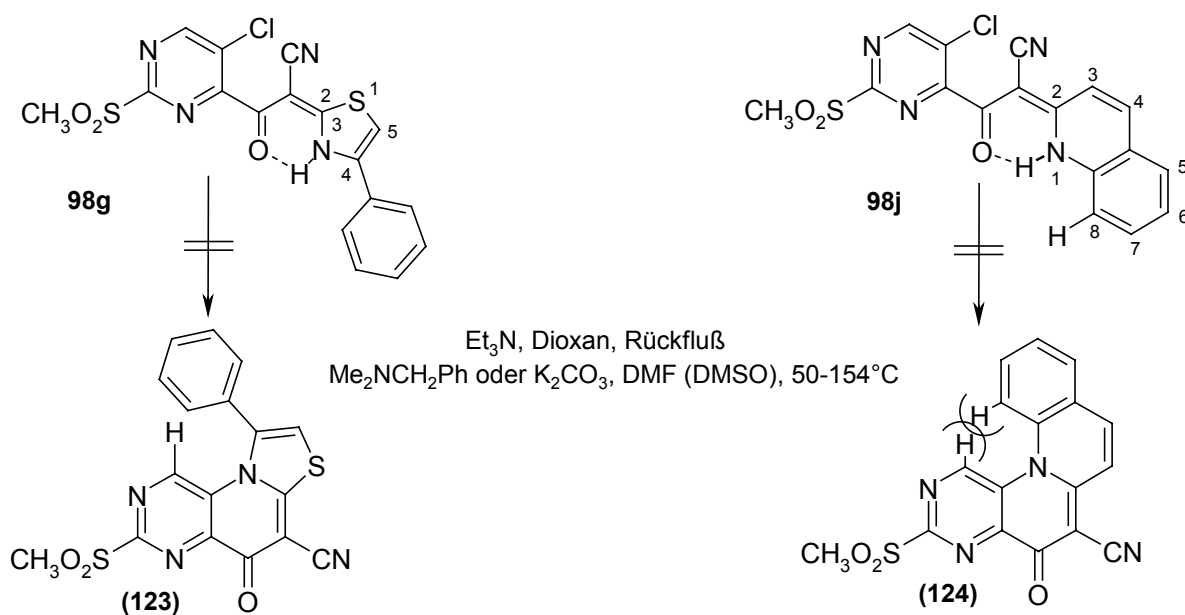


Abb. 18: Cyclisierungsversuche zu den kondensierten Pyridopyrimidine **123**, **124**.

Vergleicht man die erhaltenen experimentellen Daten, so fällt die Cyclisierungsgeschwindigkeit der Edukte **98** in der folgende Reihenfolge auf: Pyridin-2-yl- **98k** > 1-Methyl-benzimidazol-2-yl- **98b** > 4-Methyl-thiazol-2-yl- **98f** > 1-H-Benzimidazol-2-yl- **98a** \approx Benzothiazol-2-yl- **98d** > Benzoxazol-2-yl- **98h** \gg Chinolin-2-yl- **98j** \approx 4-Aryl-thiazol-2-yl- **98g** Derivate.

Man kann annehmen, dass die Cyclisierungsgeschwindigkeit von der Basizität der heterocyclischen Substituenten abhängig ist. Aber die Basizität der heterocyclischen Substituenten in den Verbindungen **98** fällt in der Reihenfolge: Benzimidazol > Pyridin > Chinolin \gg 4-Alkylthiazol > 4-Arylthiazol, Benzothiazol > Benzoxazol und korreliert daher nicht mit der obigen Reihenfolge (Tabelle 3).

Heterocyclus	Basizität ¹	Cyclisierungszeit ²
Pyridin	5.23 ^[116]	30 Minuten
1-Methylbenzimidazol	5.68 ^[117, 118]	1,5 Stunden
Chinolin	4.94 ^[116]	Keine Cyclisierung
4-Alkylthiazol	3.14 ^[119]	3 Stunden
4-Arylthiazol	2.54 ^[120]	Keine Cyclisierung
Benzothiazol	2.38 ^[116]	6 Stunden
Benzoxazol	0.13 ^[116]	8 Stunden

¹ pK_a-Werte (wässrige Lösung, 20°C) der entsprechenden Kationen.

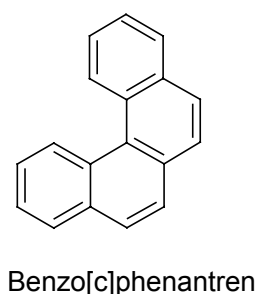
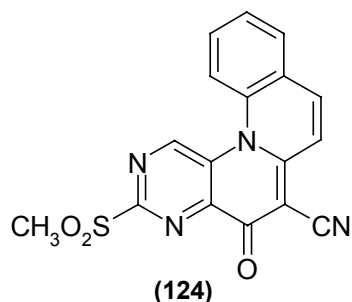
² Unter der Cyclisierungszeit versteht man die Zeit der vollständigen Umsetzung der Edukte **98** zu den Cyclisierungsprodukten **117-122** bei Siedetemperatur in Dioxan in Gegenwart von Triethylamin. Die Umsetzungen wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert.

Tabelle 3: Cyclisierungszeit der Verbindungen **98** und die Basizität des entsprechenden Heterocyclen.

Eine Korrelation zwischen Basizität und Cyclisierungszeit ist lediglich in der Reihe der strukturell verwandten Benzazole zu beobachten, wie in Tabelle 3 zu erkennen ist.

Daher ist diese intramolekulare nucleophile Hetarylierung nicht nur von der Basizität, sondern auch von den strukturellen Besonderheiten des heterocyclischen Substituenten abhängig. Dies drückt sich deutlich beim Vergleich der Cyclisierung der basizitätsähnlichen 4-Arylthiazol- **98g** und Benzothiazolderivate **98d** bzw. der Pyridin- **98k** und Chinolinderivate **98j** aus. Mechanistisch lässt sich die Bildung der Cyclisierungsprodukte **117-122** durch einen nucleophilen Angriff des Ringstickstoffatoms des heterocyclischen Substituenten an der C-5 Stellung des Pyrimidinrings und anschließende Eliminierung von Chlorwasserstoff erklären. Dabei wird die Annäherung des nucleophilen Ringsstickstoffatoms zur 5-Position des Pyrimidinrings in verstärktem Maße von der sterischen Umgebung des nucleophilen Zentrums beeinflusst. Im Falle des Chinolinderivates **98j** wird eine solche Annäherung durch das Wasserstoffatom in der 8-Position des Chinolinrings wesentlich erschwert und die Cyclisierung findet nicht statt. Gleichzeitig geht das basizitätsähnliche Pyridinderivat **98k** besonders leicht eine Cyclisierung ein, was im Kapitel 1.4.3 (s. S. 34) beschrieben wurde. Im Falle des 4-Phenylthiazolderivats **98g** sind vermutlich die durch den voluminösen Phenyl-Substituenten entstehenden sterischen Hinderungen stark genug, um die intramolekulare Hetarylierung zu verhindern.

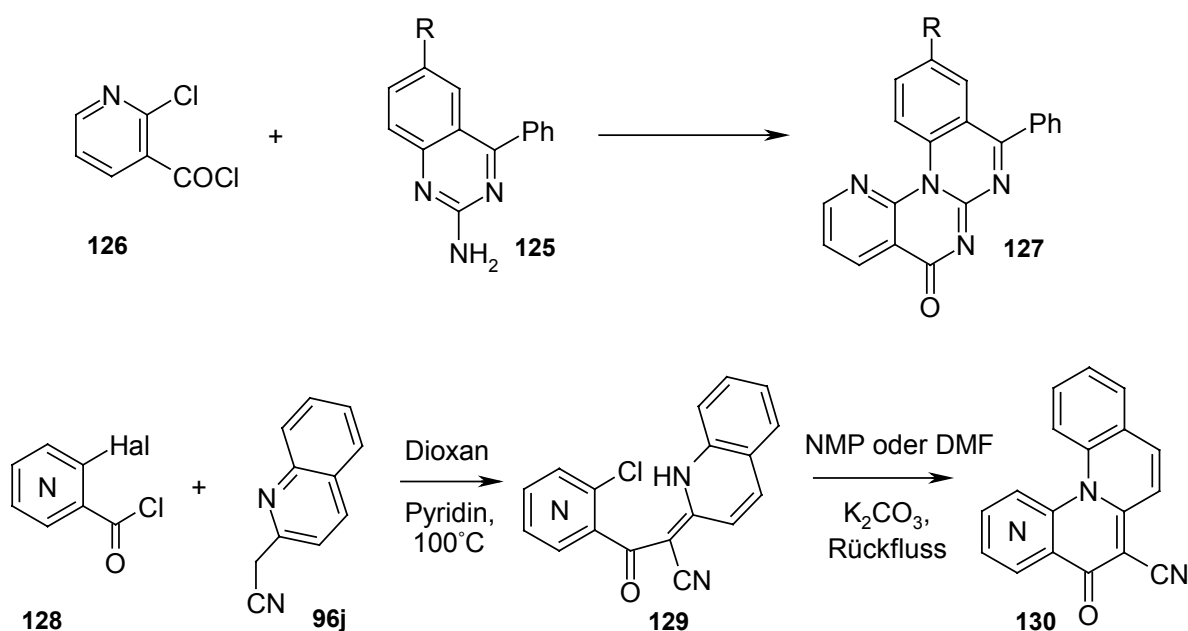
Heterocyclische Verbindungen mit einem Brückenkopf-Stickstoffatom, die analog zu **124** zum Benz[c]phenantren-Typ kondensiert sind, wurden jedoch in der Literatur erwähnt ^[121, 122].



Dabei lassen sich diese cyclischen Systeme, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen über eine intramolekulare nucleophile Hetarylierung darstellen. So ergibt eine Umsetzung des Amins **125** mit 2-Chlornicotinsäurechlorid **126** das cyclische Produkt **127** ^[123]. Bemerkenswert ist, dass Volovenko in seinen Veröffentlichungen über die prinzipielle

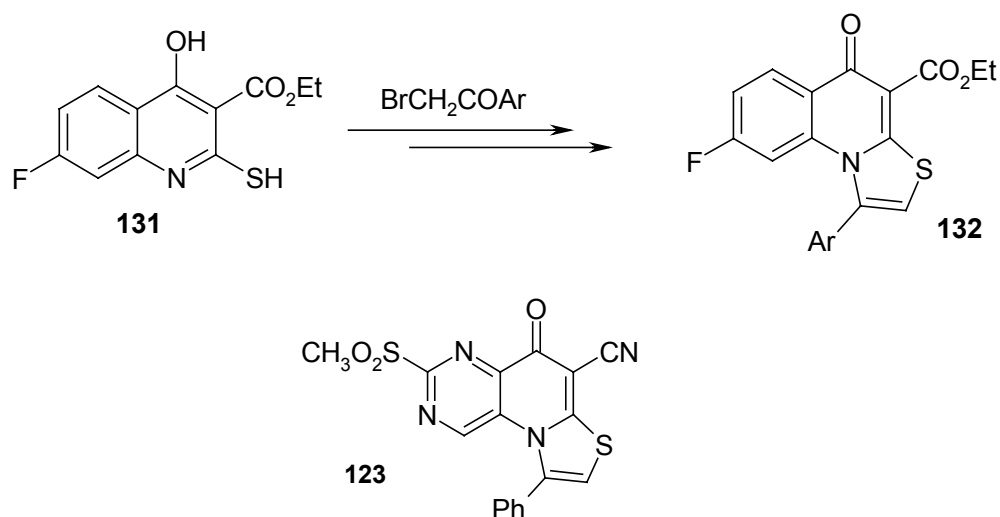
Möglichkeit zur Verwendung von Chinolin-2-yl-acetonitril (**96j**) als Synthesebaustein für die Darstellung von kondensierten Heterocyclen berichtet. So gelang durch eine Umsetzung von **96j** mit jeweils 2-, 4-Chlornicotinsäurechlorid ^[103, 104], 3,6-Dichlor-4-pyridazincarbonsäurechlorid ^[115] und 2-Chlor-5-nitrobenzoesäurechlorid ^[107, 124] (**128**), gefolgt von einer Cyclisierung, die Bildung der Produkte **130**.

In diesen Untersuchungen wurden aber die aktivierten Substrate **126** und **128** verwendet. Das Halogenatom in den 2-Chlor(het)arylcarbonsäuren **128** befand sich immer an einer für einen nucleophilen Angriff aktivierten Position des Ringes ^[103, 104, 115, 123] bzw. wurde durch eine *para*-angeordnete Nitrogruppe aktiviert ^[107, 124].



Trotz dieser Aktivierung wurde festgestellt, dass für die Umsetzung von **129** zu **130** hohe Temperaturen notwendig sind. Die von uns untersuchten Verbindungen **98** erwiesen sich als relativ instabil und deswegen gelang unter den angewandten, drastischen Reaktionsbedingungen keine Cyclisierung. Darüber hinaus ist das Halogen in der C-5 Position des Pyrimidins nicht reaktiv genug, um eine derartige Cyclisierung im Falle von **98g,j** unter milden Reaktionsbedingungen durchzuführen.

Durch eine Umsetzung von α -Halogenketonen mit 2-Mercaptoazaheterocyclen gelingt die Darstellung der Thiazolopyridine **132**, die eine Strukturelle Analogie zur Verbindung **123** aufweisen ^[125-127]. Hier wird ein Thiazolring während der Synthese aufgebaut. So reagiert das Mercaptochinolin **131** beim Erhitzen mit α -Bromarylketonen unter Bildung von 1-Aryl[1,3]thiazolo[3,2-a]-chinolinen **132**, welche eine Antitumor-Aktivität aufweisen ^[128].



Zusammenfassend kann man sagen:

Durch die Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-oxopropionitrilen **98** mit tertiären Aminen gelang die intramolekulare nucleophile Hetarylierung in der C-5 Position des Pyrimidinrings und die Darstellung erster Vertreter der bisher unbekannten Heterocyclenklasse der Benz[4',5']-[1,3]thiazolo- **120**, **121** bzw. Benz[4',5']-[1,3]oxazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **122**. Dagegen ist im Falle der Chinolin- **98j** und 4-Phenylthiazolderivate **98d** keine Umsetzung zu den gewünschten Cyclisierungsprodukten zu beobachten.

Für diese intramolekulare Cyclisierung konnte gezeigt werden, dass der Cyclisierungsvorgang sowohl von der Basizität als auch von der sterischen Umgebung des Ringstickstoffatoms des heterocyclischen Substituenten beeinflusst wird.

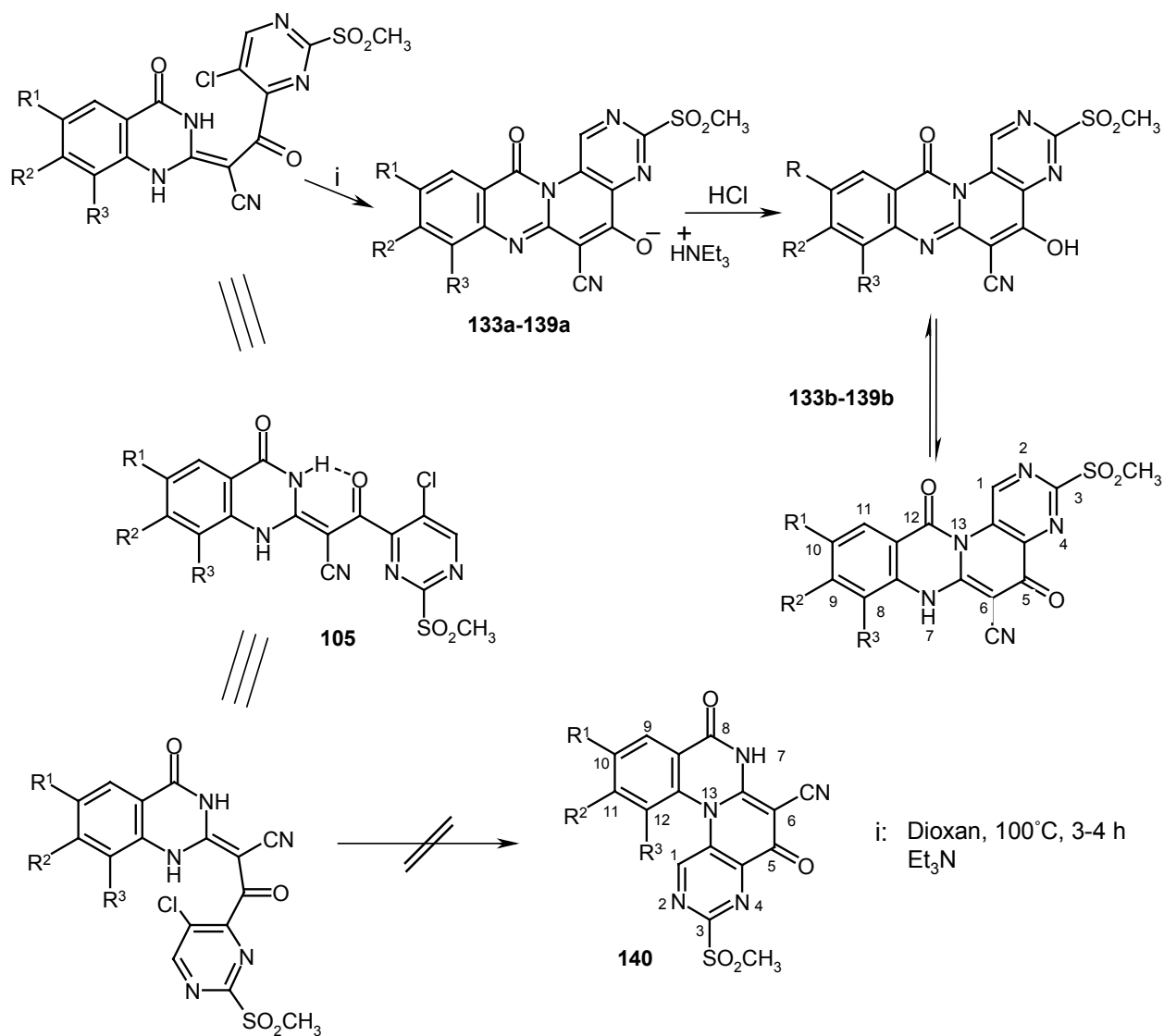
1.5.1 Umsetzung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** mit tertiären Aminen. Synthese von 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitrilen **133-139**

Verfolgt man das Ziel, die intramolekulare Hetarylierung in der Reihe der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrilen **98** weiter zu untersuchen, so macht es Sinn, festzustellen, welche Faktoren, Basizität oder sterische Eigenschaften des heterocyclischen Substituenten, in erster Linie den Cyclisierungsverlauf kontrollieren. Die 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrile **105** haben sich als wertvolle Modellverbindungen erwiesen, um diese Aufgabe zu lösen.

In den Verbindungen **105** (Abb. 19) sind neben den zwei elektrophilen Zentren C-5 und C-2 des Pyrimidinringes, auch nucleophile Zentren (die Stickstoffatome des Chinazolinonringes) vorhanden. Daher kann man, wie im Falle der Verbindungen **98**, eine intramolekulare nucleophile Hetarylierung unter dem Einfluss von nicht-nucleophilen Basen (z.B. Triethylamin) erwarten.

Allerdings sind hier zwei nicht-äquivalente Ringstickstoffatome (nucleophile Zentren) in den heterocyclischen Substituenten vorhanden. Theoretisch kann die intramolekulare Cyclisierung sowohl am N-3 als auch am N-1 des Chinazolinonringes ablaufen. Dies unterscheidet die Verbindungen **105** von den Hetarylderivaten **98**, bei denen nur ein Cyclisierungsvorgang möglich ist. Dabei ist das Stickstoffatom in 3-Stellung des Ringes sterisch weniger gehindert, als das in 1-Stellung.

Da hier eine Konkurrenzsituation zwischen N-1 und N-3 vorliegt, könnte die Cyclisierungsreaktion zur Bildung von zwei isomeren kondensierten Pyridopyrimidinen **133-139** bzw. **140** führen (Abb.19). In allen von uns untersuchten Fällen, unabhängig von den Substituenten in der Chinazolinoneinheit, erfolgt die Cyclisierung jedoch ausschließlich an N-3 unter Bildung der bisher unbekannten 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitrile **133-139**. Die isomeren Produkte **140** wurden nicht gefunden.



	105a 133a,b	105b 134a	105c 135a	105d 136a	105e 137a,b	105f 138b	105g 139a
R ¹	H	Cl	Br	I	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
R ²	H	H	H	H	H	H	OCH ₃
R ³	H	H	H	H	H	CH ₃	H

Abb. 19: Umsetzung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** mit tertiären Aminen.

Die lineare Struktur der dargestellten cyclischen Verbindungen **133-139** wurde zunächst mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt.

Wenn man davon ausgeht, dass heterocyclische Systeme der angularen Struktur **140** gebildet werden, dann sollten (wenn $\text{R}^3=\text{H}$) die Resonanzsignale der Protonen an C-1 und C-12 des Ringes zu tieferem Feld verschoben werden. Dies kann auf die Entschirmung der Protonen H-1 und H-12 durch die Ringströme des in Nachbarschaft befindlichen aromatischen Ringes und der sterischen Abstoßung zwischen ihnen zurückgeführt werden.

Die ^1H -NMR-Spektren (DMSO-d_6) der isolierten Verbindungen **133-139** zeigen aber nur ein ^1H Tieffeld-Resonanzsignal im Bereich von $\delta = 10.48\text{-}10.75$, welches von dem Proton in C-1 Position des heterocyclischen Systems **133-139** herrührt (Abb. 20). Darüber hinaus werden die chemischen Verschiebungen der Protonen in der Chinazolinoneinheit gegenüber denen in den Ausgangsverbindungen **105** lediglich geringfügig verändert. Dies deutet offensichtlich auf die Bildung der Verbindungen **133-139** hin. Ein Beispiel dafür ist in Abb. 20 angeführt. Dabei wird das Signal des Protons in der Pyrimidineinheit im Vergleich zu **105** wesentlich ($1.2\text{-}1.5$ ppm) tieffeldverschoben. Dies kann auf den entschirmenden Einfluss der in Nachbarschaft befindlichen magnetisch anisotropen Carbonylgruppe zurückgeführt werden.

Bemerkenswert sind die ungewöhnlich hohen Werte der chemischen Verschiebungen des Resonanzsignals dieser Protonen $\delta = 10.48\text{-}10.75$ gegenüber der üblicher Lage der aromatischen Protonen im Bereich von $\delta = 6.0\text{-}9.5$ ^[112].

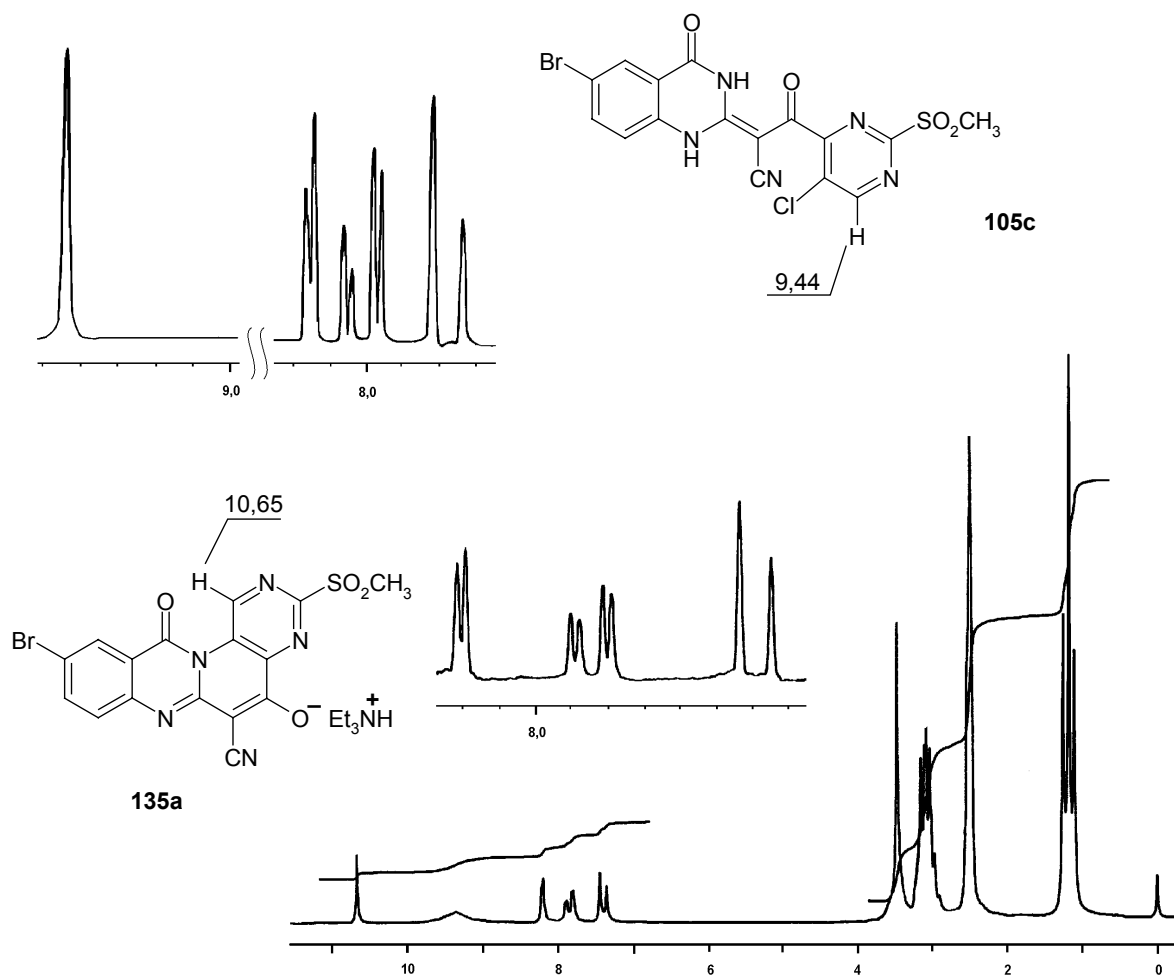


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz, DMSO-d_6) von **135a** und der Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **105c** (100 MHz, DMSO-d_6).

Interessant ist, dass die Verbindungen **133-139(b)** als eine Säure wirken können und infolgedessen relativ leicht mit anorganischen und organischen Basen Salze bilden. Zum Beispiel können die Triethylammonium Salze **133-139(a)**, im Gegensatz zu den Säuren **133-139(b)**, in mehreren Lösungsmitteln gelöst werden. Dies ermöglicht eine leichte Messung der spektroskopischen Daten (Abb. 20).

Um alle Zweifel zu beseitigen, wurden obige Strukturen durch eine Röntgenstrukturanalyse des in orangenen Kristallen erhaltenen Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olates (**133a**) bestätigt (Abb. 21).

Die Bindungslängenanalyse im Fragment N(1)-C(6)-C(7)-C(8)-C(9) zeigt, dass das Molekül **133a** in anionischer Form vorliegt, wie in Abb. 20 aufgeführt. Dies folgt daraus, dass die Bindung C(8)-O(1) eine ähnliche Länge (125.5(3) pm) hat, wie in Carboxylanionen (125.0 pm^[113]).

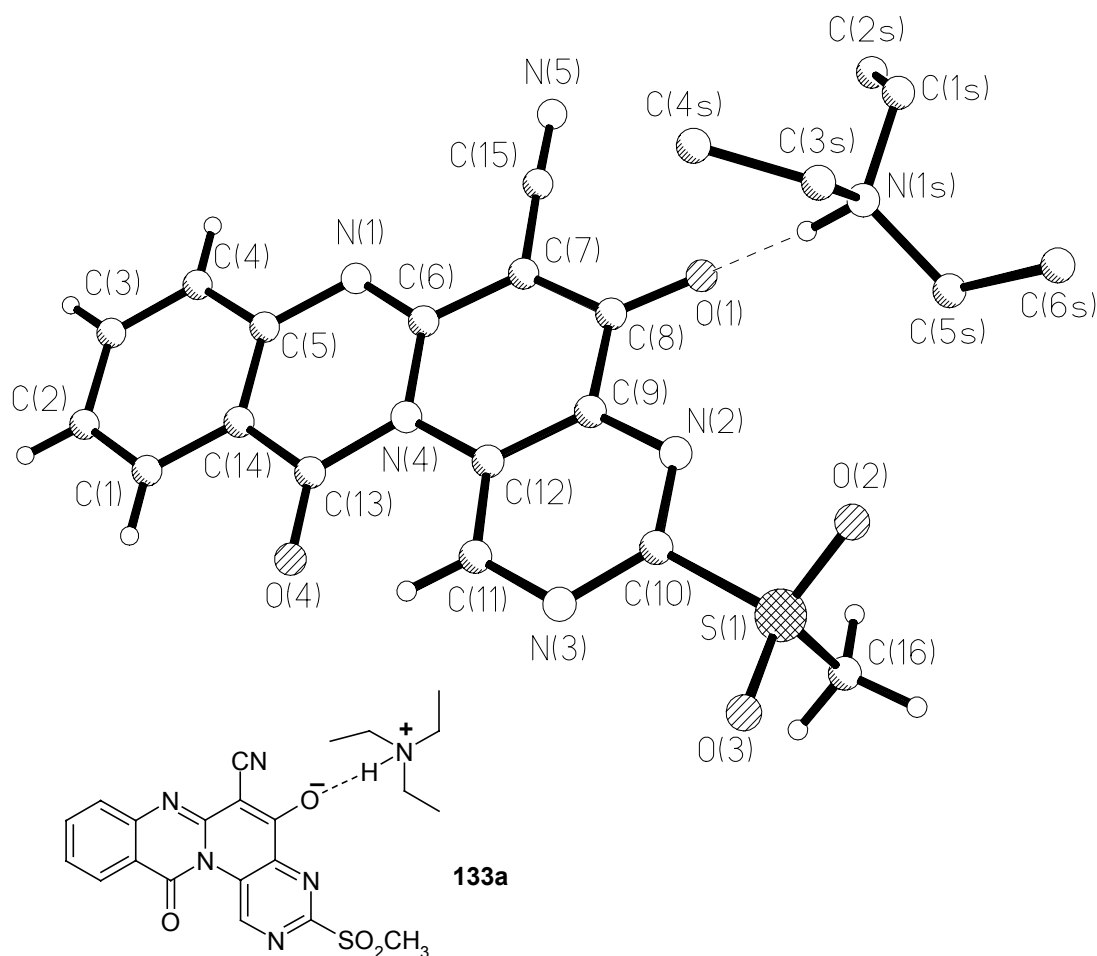


Abb. 21: Röntgenstrukturanalyse von Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (**133a**). Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der IUPAC Nomenklatur.

Während das Benzpyrimidin-Fragment planar ist, liegt der Pyridinring in einer sehr abgeflachten Wannenform vor. Die Abweichung der Atome N(4) und C(8) von der Fläche der anderen Atome sind 5 bzw. 6 pm. Die sterische Spannung, die durch die Abstoßung zwischen H(11) und O(4) (Abstand 199 pm, Summe der Van-der-Waals Radien 232 pm

^[129]) entsteht, führt zu einer gewissen Verdrehung des tetracyclischen heterocyclischen Systems (der Torsionswinkel C(13)-N(4)-C(12)-C(11) beträgt $8.2(4)^\circ$).

Die starken elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den räumlich benachbarten Stickstoffatomen N(2), N(3) und den Sauerstoffatomen der MeSO₂-Gruppierung führen zu einer Abweichung des Schwefelatoms aus der Pyrimidinringebene um 9 pm und zu einer erheblichen Verlängerung der Bindung S(1)-C(10) auf 181.5(2) pm im Vergleich zum Mittelwert für C_{Aryl}-S-Bindungen von 176.3 pm ^[113]. Dabei ist die Bindung S(1)-C(16) mit 174.0(3) pm deutlich verkürzt gegenüber dem Mittelwert für C_{Alkyl}-S-Bindungen von 177.9 pm ^[113]. Dies könnte dazu führen, dass sich die Methylsulfonylgruppe in den cyclischen Verbindungen **133-139** und auch **117-122** sehr leicht durch Nucleophile austauschen lässt. Das Verhalten der obigen Verbindungen in Reaktionen mit Nucleophilen wird in den folgenden Kapiteln behandelt.

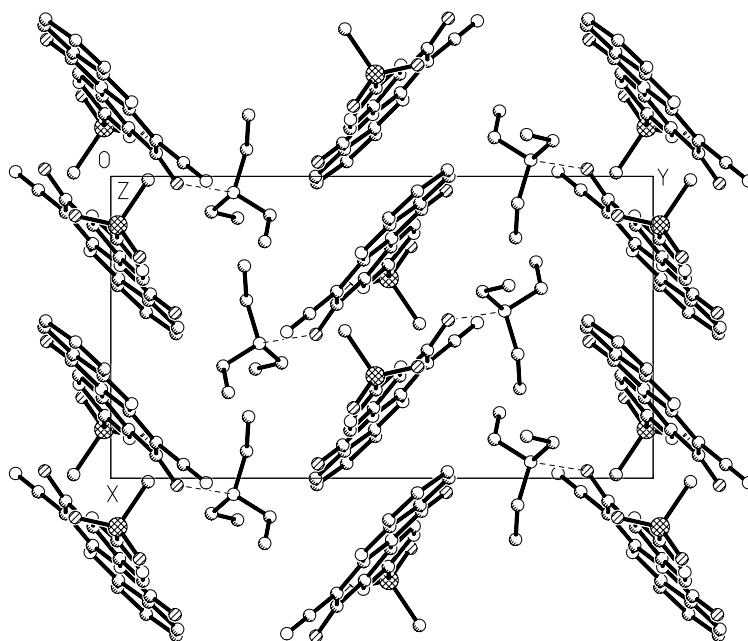


Abb. 22: Elementarzelle von **133a**.

Die Moleküle im Kristall sind infolge der starken intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen O(1)...H(1NS)-N(1S) stabilisiert. Der Abstand O...H ist 180 pm, der Winkel O...H-N ist 175° (Abb. 22). Die Kationen und Anionen sind entlang der kristallografischen Achsen gestapelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen:

Die intramolekulare nucleophile Hetarylierung der Verbindungen **105** erfolgt an dem sterisch weniger gehinderten Stickstoffatom des Chinazolinonringes. Dies deutet darauf hin, dass die von uns untersuchte Cyclisierung in erster Linie durch sterische Faktoren kontrolliert wird. Durch die Umsetzung von substituierten 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105** mit tertiären Aminen gelang die Darstellung der ersten Vertreter der bisher unbekannten Heterocyclenklasse der Pymido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazoline **133-139**.

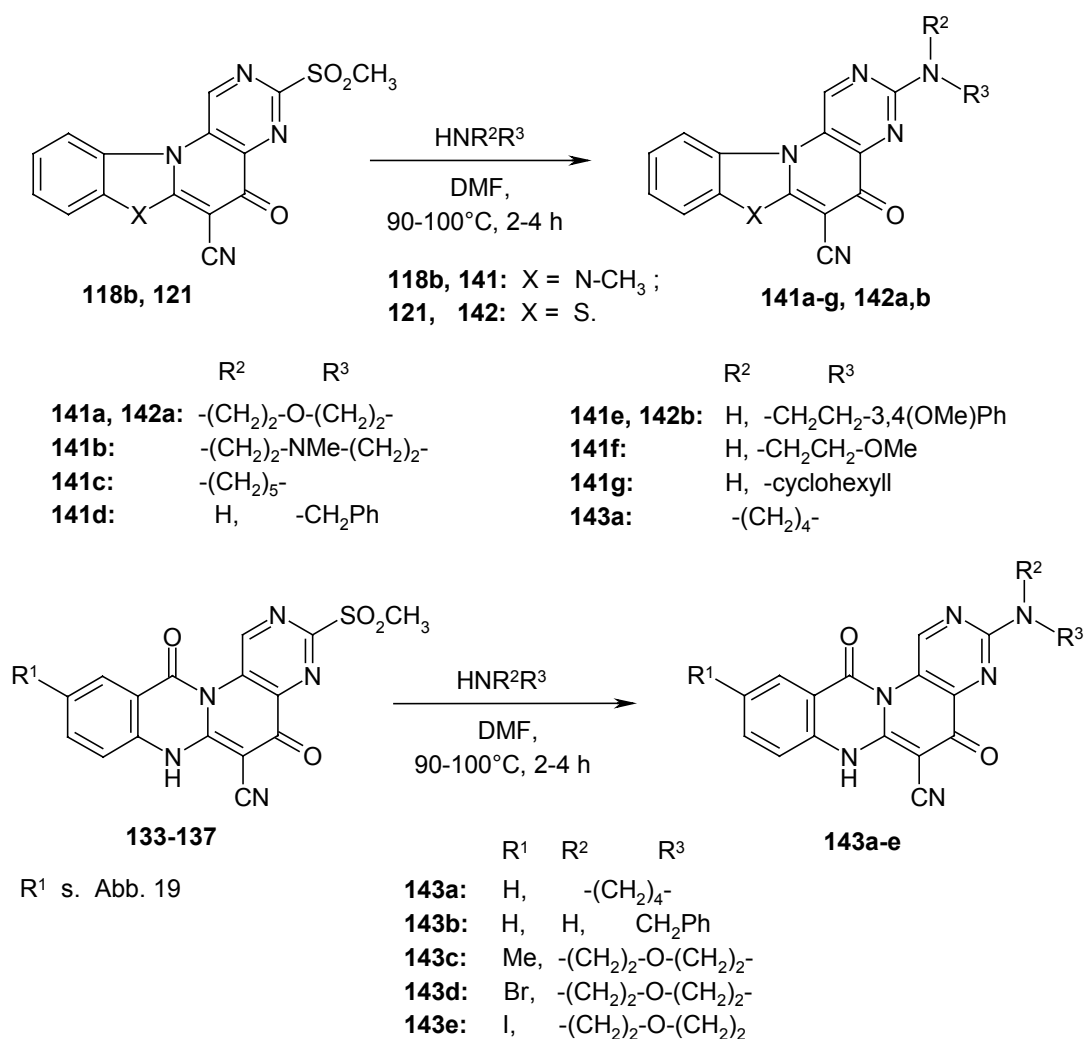
1.6.1 Umsetzung der kondensierten Pyridopyrimidine **117-122** und **133-139** mit aliphatischen Aminen

Alle dargestellten Pyridopyrimidine **117-122** und **133-139** enthalten in der 3-Stellung des Systems eine Methylsulfonylgruppe, die eine gute Abgangsgruppe darstellt. Sie sollte, im Vergleich zu den nicht cyclischen Verbindungen **98**, durch den aktivierenden Einfluss des *para*-angeordneten Brückenkopf-Stickstoffatoms noch leichter austauschbar sein.

Es besteht daher die Möglichkeit, die erhaltenen cyclischen Produkte **117-122**, **133-139** weiter zu derivatisieren. Vor allem sollte untersucht werden, ob neue Vertreter dieser heterocyclischen Systeme durch Umsetzungen mit verschiedenen Nucleophilen dargestellt werden können.

Aufgrund der Schwerlöslichkeit der dargestellten Pyridopyrimidine konnte aber kein direkter Vergleich der Reaktivität zwischen den Sulfonen **117-122**, **133-139** und den entsprechenden Verbindungen **98** angestellt werden.

Setzt man die Sulfone **118b**, **121**, **133-137** mit aliphatischen Aminen in Dimethylformamid bei 100 °C um, so lassen sich die erwarteten Produkte **141-143** in hoher Reinheit und in sehr guten Ausbeuten isolieren. Bei der Reaktion entsteht aus der Suspension langsam eine klare Lösung. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wird die Kristallisation der Produkte **141-143** vervollständigt.



Wegen der bequemen Reaktionsführung, der einfachen Isolierung der Produkte, der kurzen Reaktionszeit und der hohen Ausbeuten (in meisten Fällen mehr als 80%) ist diese Reaktion gut für die präparative Darstellungen von Pyridopyrimidinen **141-143** mit nahezu jedem Aminosubstituent in der 3-Position des Systems geeignet.

Die Strukturen von **141-143** konnten jeweils durch die physikalischen (NMR, IR) und analytischen Daten abgesichert werden. Anstelle des Singulets der SO₂CH₃-Gruppierung treten in den ¹H-NMR-Spektren von **141-143** die Signale der Amineinheit auf. Die beobachtete Hochfeldverschiebung des H-1 Protons um Δδ = 0.8 ppm im Vergleich zu den entsprechenden Sulfonen **118, 121, 133-137** kann durch einen +M-Effekt des eingeführten Substituenten erklärt werden.

Wie bereits im Kapitel 1.4.3 (S. 36) beschrieben, ergibt die Umsetzung von **98k** mit Aminen die 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitrile **115**. Dabei

wurde diese Reaktion über das cyclische Zwischenprodukt **117**, das rasch zu **115** abreagiert, formuliert (Abb. 23). Wenn dies wirklich der Fall ist, sollte das dargestellte 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**117**) unter gleichen Reaktionsbedingungen mit aliphatischen Aminen reagieren.

Um dies zu überprüfen, wurde das Sulfon **117** mit aliphatischen Aminen in Dioxan zum Sieden erhitzt. Es konnte nach 1-1.5 Stunden Reaktionszeit vollständige Umsetzung festgestellt und nach Aufarbeitung jeweils gelbe Feststoffe isoliert werden. Dabei handelt es sich um die Amine **115**, da die spektroskopischen (IR-, NMR-Spektren) sowie physikalischen (Schmelzpunkt) Daten der isolierten Verbindungen mit denen der im Kapitel 1.4.3 (S. 36) beschriebenen Amine **115** übereinstimmen.

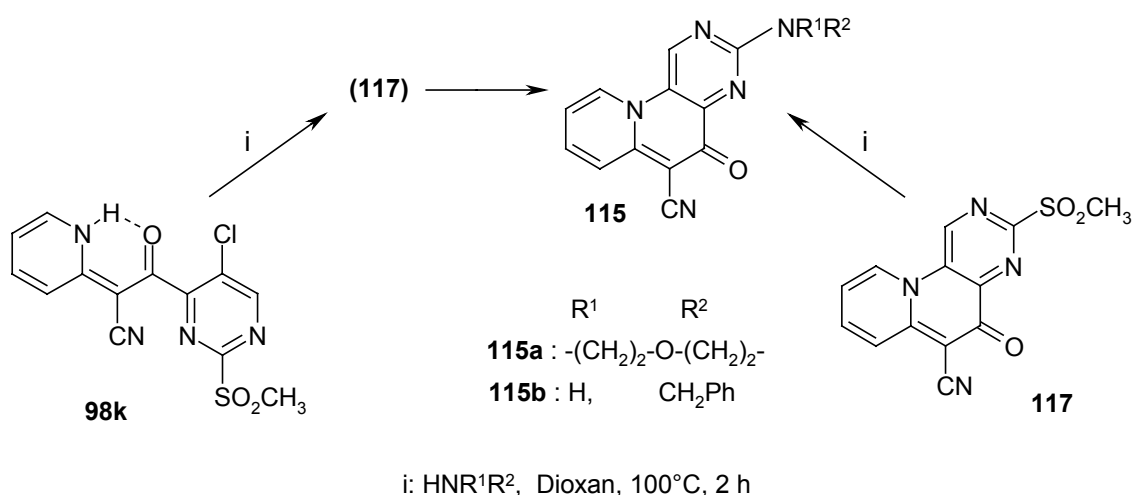
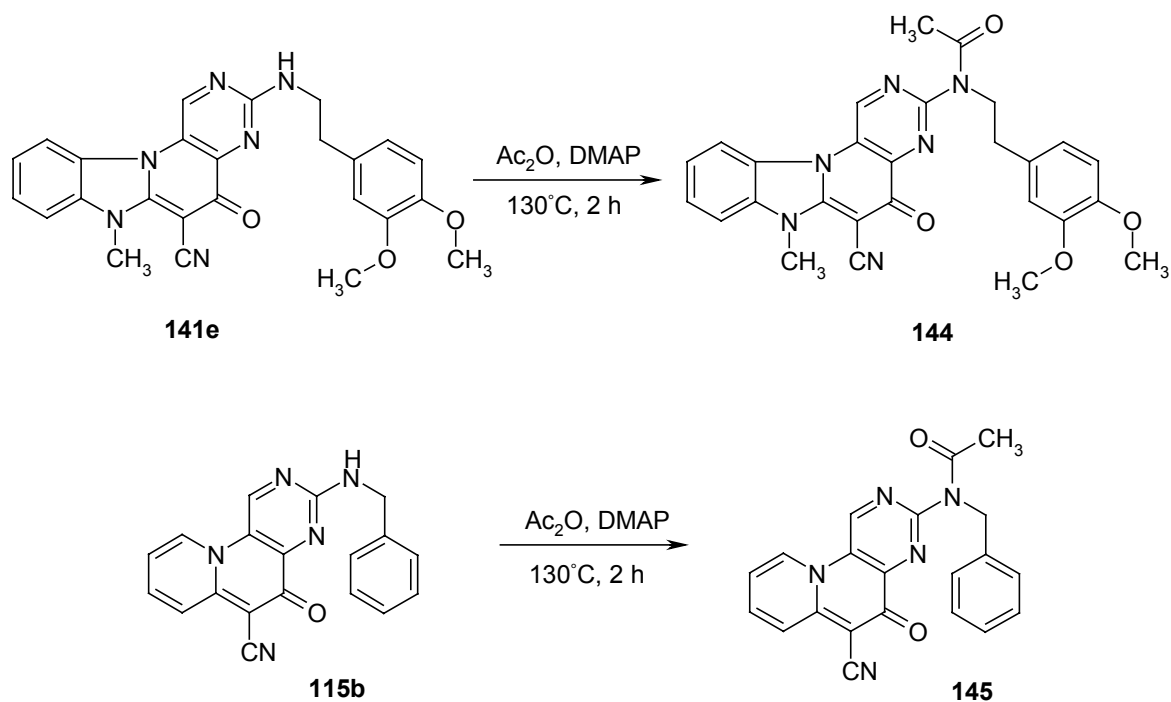


Abb 23: Die Darstellung von **115** aus **98k** und **117**.

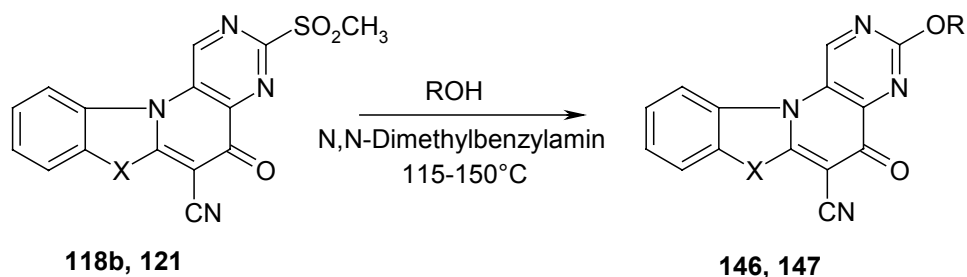
Dies ist ein deutlicher Hinweis auf Bildung des cyclischen Zwischenprodukts **117** bei den Umsetzungen von **98k** mit Aminen.

Die dargestellten sekundären Amine **141e**, **115b** können weiter funktionalisiert werden. Zum Beispiel gelang durch Verwendung von Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin die Darstellung der entsprechenden Amide **144**, **145** in nahezu quantitativer Ausbeute.



1.6.2 Umsetzungen von kondensierten Pyridopyrimidinen **118b**, **121** mit Alkoholen und CH-aciden Substanzen

Die untersuchten Pyridopyrimidine **118**, **121** reagieren auch mit anderen Nucleophilen. Setzt man **118b** oder **121** mit Alkoholen in Gegenwart einer hochsiedenden Base um, so lassen sich nach mehrstündigem Erhitzen die erwarteten Ether **146**, **147** isolieren

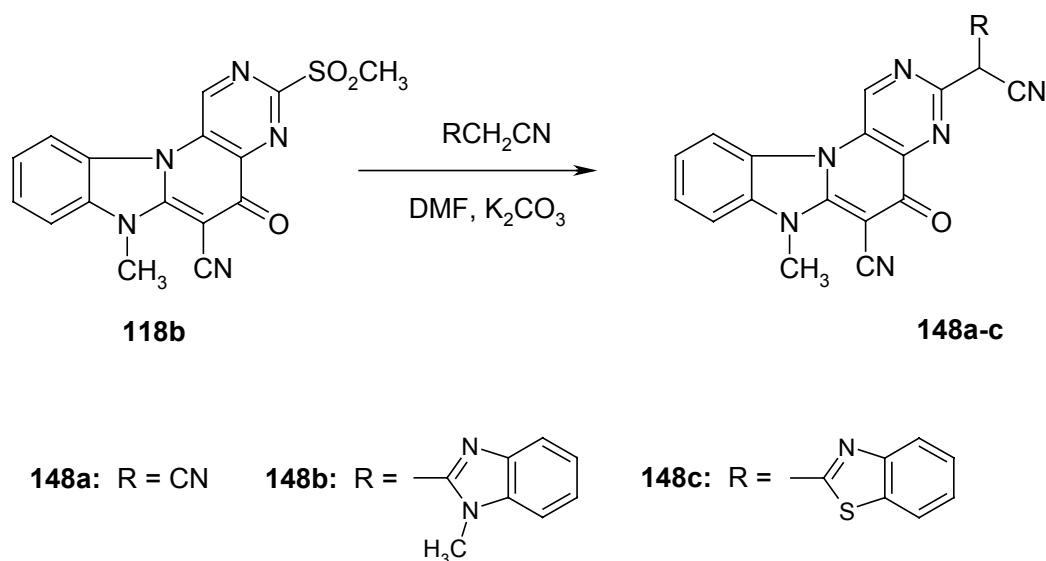


118b, 146: X = N-CH₃ ;
121, 147: X = S.

146a: R = CH₂Ph
146b, 147: R = (CH₂)₃CH₃
146c: R = (CH₂)₅CH₃
146d: R = CH₂CH₂NMe₂

In den Infrarotspektren treten die CH-Valenzschwingungsbanden zwischen 3000 cm^{-1} und 2880 cm^{-1} für aliphatische CH- und bei 3060 cm^{-1} für aromatische CH-Gruppen auf. Die in den Edukten **118b**, **121** vorhandene intensive Schwingungsbande der SO_2CH_3 -Gruppierung ist nicht mehr zu beobachten. NMR-Spektroskopische Untersuchungen deuten erneut auf eine ausschließliche Substitution durch den Alkoholrest an C-3 des heterocyclischen Systems hin. Es konnte jeweils eine Elementaranalyse erhalten werden, welche die erwartete Zusammensetzung bestätigt.

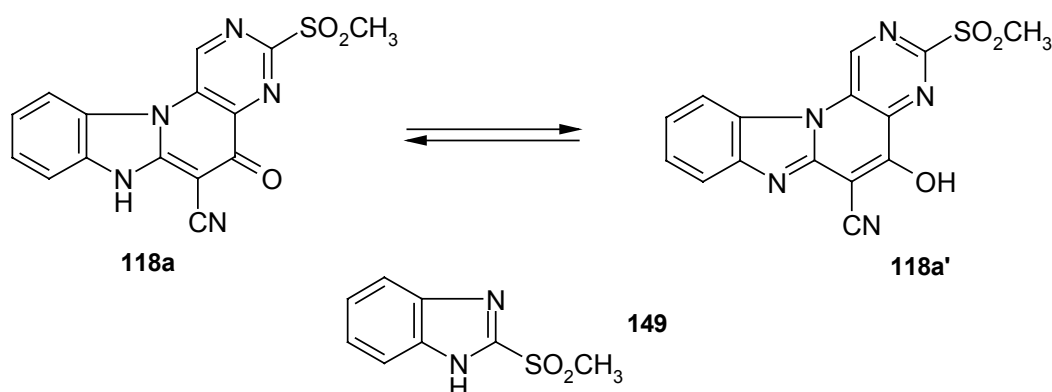
Die Methylsulfonylgruppe kann auch durch Kohlenstoff-Nucleophile ausgetauscht werden. In allen Fällen wurde das entsprechende Anion durch Zusatz von Kaliumcarbonat erzeugt. So wurde eine Mischung aus dem Sulfon **118b** und dem substituierten Acetonitril **96b,d** in Gegenwart von Kaliumcarbonat in DMF zum Sieden erhitzt. Dabei kam es zu einer heftigen Reaktion unter Gasentwicklung. Nach einer Minute Reaktionszeit kann kein Edukt mehr nachgewiesen werden und aus dem entstandenen Reaktionsgemisch lassen sich die erwarteten schwerlöslichen Produkte **148a-c** in guten Ausbeuten isolieren.



In den ^1H -NMR-Spektren sind die Resonanzsignale des neuen Substituenten zu sehen, während in den IR-Spektren zwei verschiedene Absorptionsbanden im Bereich von $2195\text{--}2225\text{ cm}^{-1}$ zu beobachten sind, die auf zwei nicht-äquivalente Nitrilgruppen hindeuten. Weitere C-Nucleophile wurden aus Zeitgründen nicht verwendet.

1.6.3 Umsetzung von 3-(Methylsulfonyl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**) mit Pyridinen **150**

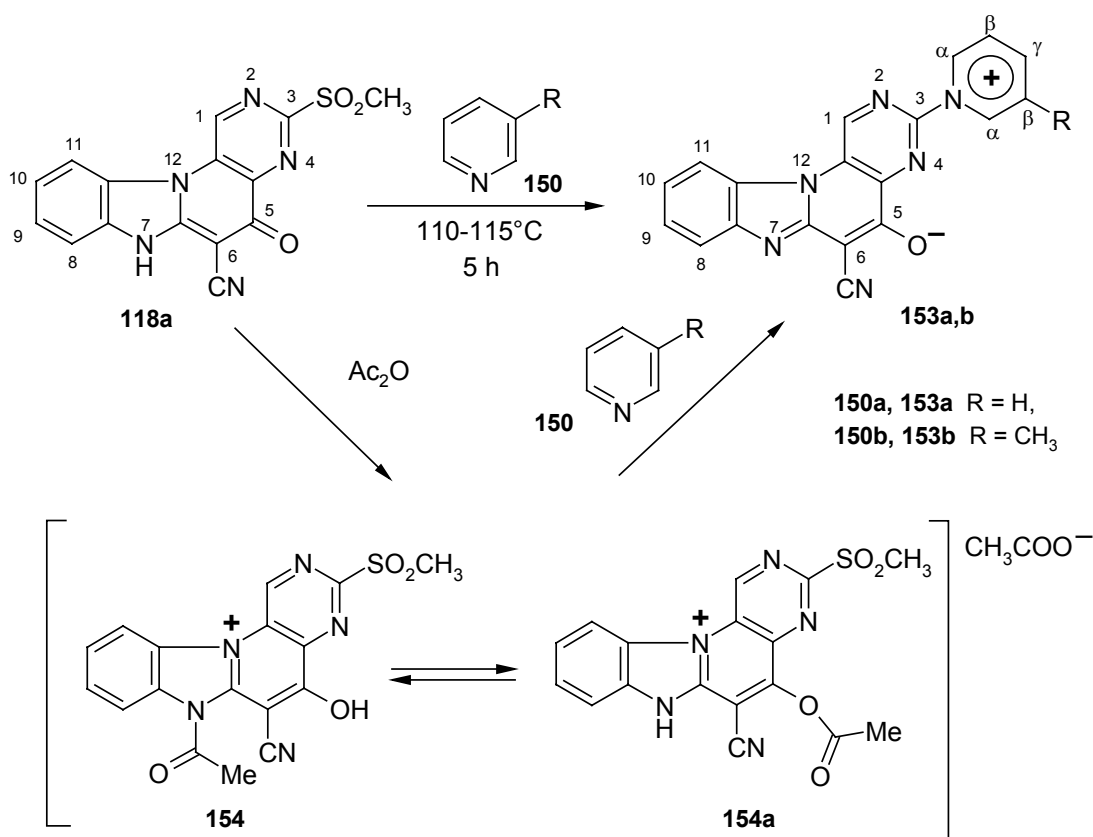
3-(Methylsulfonyl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**), das in zwei tautomeren Form **118a** und **118a'** vorliegt, kann man als analog zu dem an C-2 substituierten 1H-Benzimidazol **149** betrachten. Demzufolge könnte **118a** theoretisch in ähnlicher Weise wie, z. B. das 2-Methylsulfonyl-1H-benzimidazol (**149**) mit Nucleophilen reagieren.



In den Substanzen **152** ist ein intramolekularer Elektronen-Transfer zu beobachten, was zu erheblichen Änderungen des Dipolmomentes im Grundzustand und angeregten Zustand führt. Dies kommt in merklichen nicht-linearen optischen Effekten in Lösung zum Ausdruck ^[138, 139]. Diese interessanten Eigenschaften regten Chemiker und Physiker zur Entwicklung neuer Materialien zur nicht-linearen Optik auf Grundlage der Betaine **152** an ^[140-144].

Da die in Abbildung 24 gezeigte Umsetzung nur an C-2 substituierten (anellierten) Imidazolen untersucht worden ist, stellt sich die Frage, ob dieses Prinzip auch auf das substituierten Benz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-Ringsystem **118** übertragbar ist.

Daher wurde das Sulfon **118a** in Pyridin **150** zum Sieden erhitzt. Nach 5 h konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Beim Abkühlen der tiefroteten Lösung schieden sich tiefrote Kristalle ab. Tatsächlich wurde anhand der spektroskopischen Daten und erhaltenen Elementaranalyse das gewünschte, in der Literatur nicht bekannte Betain **153a** in 56% Ausbeute erhalten.



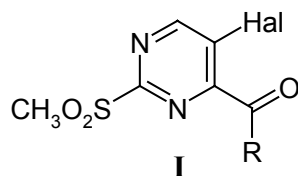
Es konnte gezeigt werden, dass eine Zugabe von elektrophilen Reagenzien diese Reaktion wesentlich beschleunigt. Wird die obige Reaktion unter Zugabe von katalytischen Mengen an Essigsäureanhydrid durchgeführt, so kam es bereits nach kurzer Zeit zu einer vollständigen Umsetzung des eingesetzten Sulfons **118a**. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde das erwartete Betain **153a** in 92% Ausbeute isoliert. Analog wurde auch das Betain **153b** in 85% Ausbeute dargestellt.

Begründet werden kann die katalytische Wirkung des Essigsäureanhydrids durch die Aktivierung der C-3 Position des Systems gegenüber einem nucleophilen Angriff. Es wird offenbar an N-7 oder der OH-Gruppe acetyliert, was zu einer intermediären Bildung der isomeren Substanzen **154** und **154a** führt. Dadurch entsteht eine positive Ladung in der Imidazoleinheit und erhöht den elektronenziehenden Charakter des Brückenkopf-Stickstoffatoms erheblich. Dies erleichtert die Substitution der Methylsulfonylgruppe im Edukt **118a**.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten. Die synthetisierten Sulfone **118b**, **121** und **133-137** reagieren mit verschiedenen N-, O-, C-Nucleophilen unter der Substitution der Methylsulfonylgruppe. Dies führt zu Bildung der Pyridopyrimidine **141-148**. Ausgehend von 3-(Methylsulfonyl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**) gelang die Darstellung der bisher unbekannten Betaine **153**.

1.7 Umsetzung von 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **92** mit Aminen. Synthese und Eigenschaften der 2-Amino-5-halogen-pyrimidin-4-carbonsäuren **155**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Reaktivität von **I** gegenüber nucleophilen Reagenzien in Abhängigkeit vom Substituenten „R“. Da dies bisher nur an Acetonitrilderivaten **98** untersucht worden ist, stellte sich die Frage, ob andere Derivate ebenfalls nucleophile Substitutionen eingehen. Weiterhin sollte untersucht werden, an welcher Position das Nucleophil das Pyrimidinringsystem angreift. Da die Säuren **92a,b** bisher noch nicht mit Aminen umgesetzt wurden, sollte diese Reaktion im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden.



98 R = CH(CN)Het

92 R = OH

92a: Hal = Cl; **92b**: Hal = Br

Die Umsetzungen der Säuren **92a,b** mit aliphatischen Aminen bei Raumtemperatur in Dimethylformamid bzw. Dimethylsulfoxid liefern die Derivate **155a-l** der 2-Amino-5-halogen-pyrimidin-4-carbonsäure **156a** (Abb. 25). Somit läuft der nucleophile Angriff auch hier regioselektiv an der C-2 Position des Pyrimidinringes ab.

Die experimentellen Ergebnisse decken sich mit den Erwartungen. In Gegenwart eines Amins (Base) wird zuerst ein Anion gebildet, so dass die C-5 Position lediglich durch die Methylsulfonylgruppe aktiviert wird. Daher gelingt die Substitution der Methylsulfonylgruppe, die sich an der aktivierten Position des Ringes befindet, durch nucleophile Reagenzien wesentlich leichter als die des Chloratoms.

Die Strukturen **155** konnten jeweils über die physikalischen (NMR, IR) und analytischen Daten abgesichert werden. Anstelle des Singuletts der SO₂CH₃-Gruppierung sind in den

^1H -NMR-Spektren von **155** die Signale der Amineinheit zu beobachten. Das Resonanzsignal des Pyrimidinprotons ist bei $\delta = 8.42 - 8.48$ zu beobachten. Die IR-Spektren von **155** zeigen unter anderem die Schwingungsbande der nicht-ionisierten Carboxylgruppe im Bereich $1720\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Aminosäuren **155** in festem Zustand in einer Säure-Form und nicht in einer zwitterionischen Form vorliegen. Andererseits sind die, in den Edukten **92a,b** vorhandenen intensiven Schwingungsbanden der SO_2CH_3 -Gruppierung nicht mehr zu beobachten. Im Falle von **155a-c** sind auch die charakteristischen NH-Valenzschwingungsbanden bei 3300 cm^{-1} sichtbar.

Es konnte jeweils eine Elementaranalyse erhalten werden, welche die erwartete Zusammensetzung bestätigt.

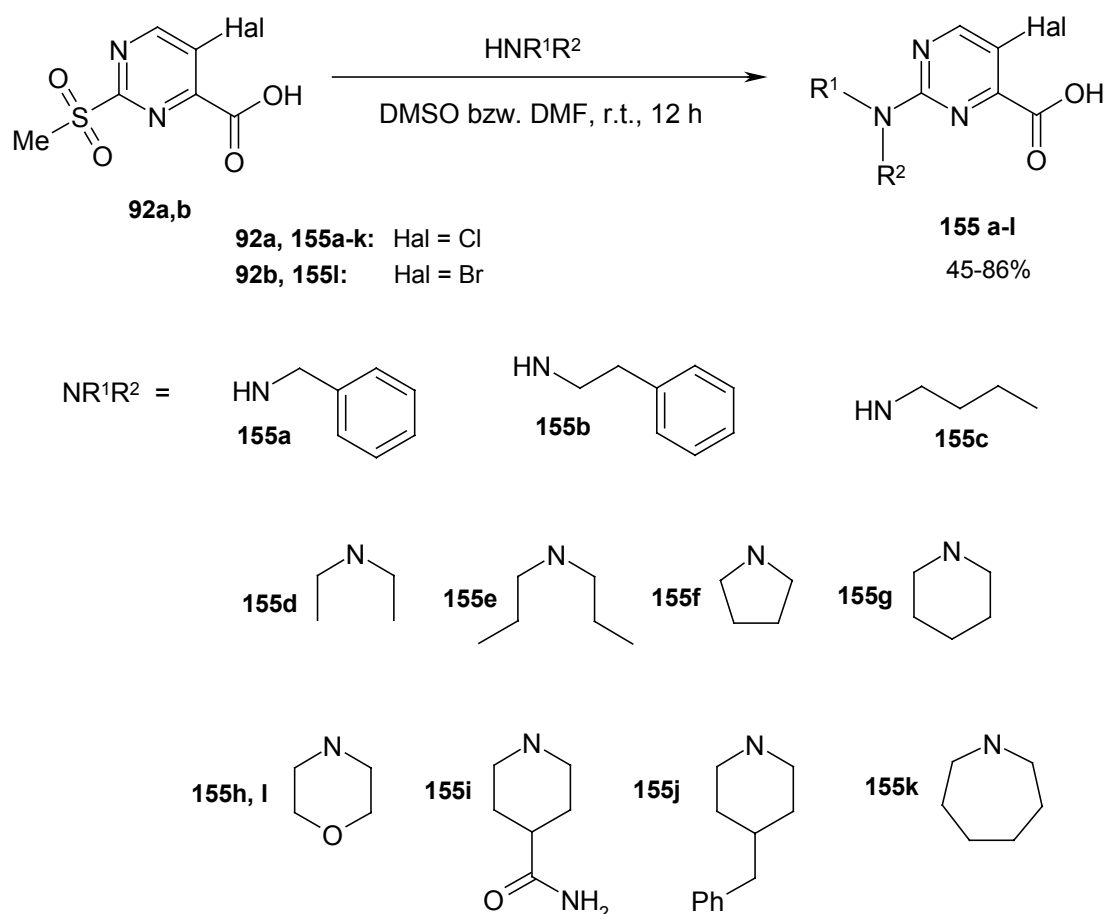
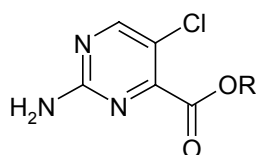
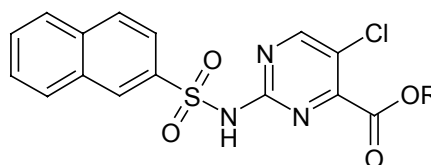


Abb. 25: Darstellung der Aminocarbonsäuren **155**.

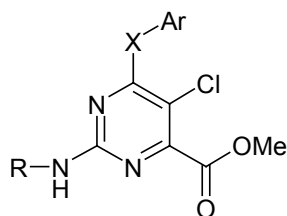
Ungeachtet der einfachen Struktur der dargestellten Verbindungen ist nur ein Vertreter **156a** dieser homologen Reihe bisher bekannt, sowie die strukturell verwandten Substanzen **156b**, **157-159**. Interessant ist, dass diese Verbindungen in der Regel in der Patent-Literatur beschrieben wurden.



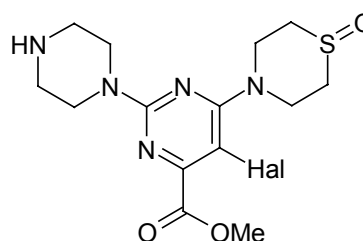
156a R = H,
156b R = Et



157a R = H,
157b R = Et



158 R = Ar, Het
X = O, NH



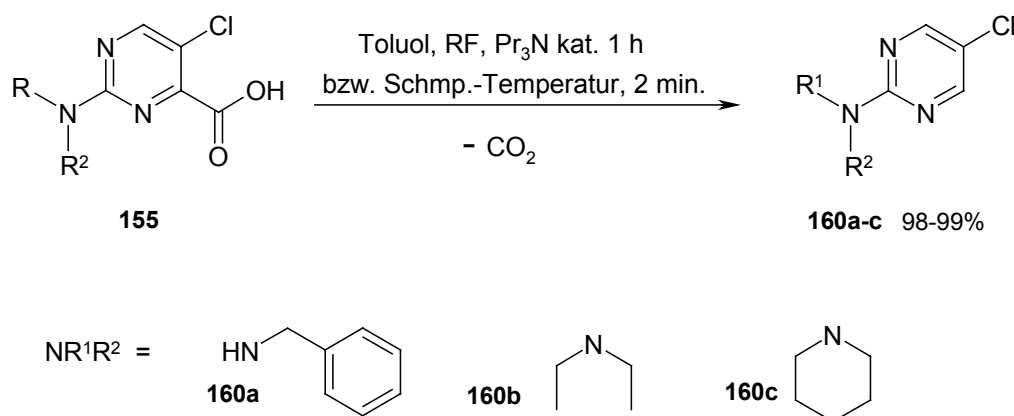
159 Hal = Cl, Br

Die Verbindungen **158** erwiesen sich als vielversprechende Anti-AIDS-Wirkstoffe ^[145]. **156b** und **157a,b** werden als interessante antibakterielle Wirkstoffe angesehen ^[146] und die Pyrimidine **159** zeigen eine antihypertensive und antithrombozytische Aktivität ^[147]. Die Säure **156a** und der Ester **156b** erwiesen sich als Hemmstoffe für einige Enzyme ^[148, 149] und wurden als Ausgangsmaterial für die Synthese neuer biologisch aktiver Verbindungen ^[146, 150], unter anderem einige Anti-Alzheimer-Wirkstoffe ^[151] verwendet. Demnach könnten auch die von uns dargestellten Aminocarbonsäuren **155** eine biologische Aktivität zeigen, dessen pharmakologisches Potenzial von Interesse wäre.

Bereits bei der Schmelztemperaturbestimmung der Verbindungen **155** war eine Gasentwicklung aus der Schmelze zu beobachten. Die aus der Schmelze gebildeten gelben, kristallinen Stoffe haben jetzt einen anderen Schmelzpunkt und lösen nicht in Natriumbicarbonat-Lösung.

Es ist bekannt, dass Pyrimidin-2- und -4-carbonsäuren und einige andere heterocyclische und aromatische Carbonsäuren beim Erhitzen leicht decarboxylieren ^[2]. Deshalb sollte man eine Decarboxylierung auch im Fall der Säuren **155** annehmen.

Die Decarboxylierung von **155** kann sowohl mit katalytischen Mengen von Tripropylamin in siedendem Toluol als auch durch Schmelzen durchgeführt werden. Dabei wurden die spektroskopisch reinen Substanzen **160** in fast quantitativen Ausbeuten erhalten.

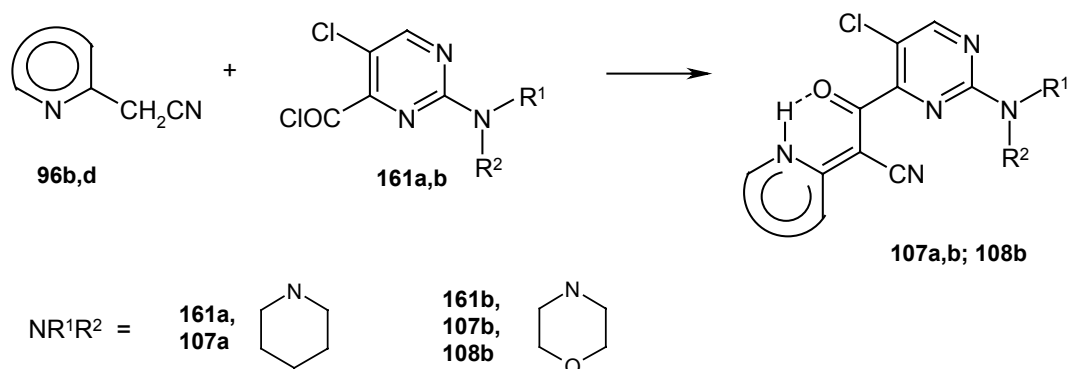


Die ¹H-NMR-Spektren von **160a-c** zeigen neben den Signalen des Amin-Substituenten auch ein 2H Singulett bei 8.3 ppm. Dies deutet auf eine chemische Äquivalenz der Pyrimidin-Wasserstoffatome hin. Das Fehlen der charakteristischen Absorptionsbanden der Carboxylgruppe in den IR Spektren weist erneut auf die Bildung der Decarboxylierungsprodukte hin.

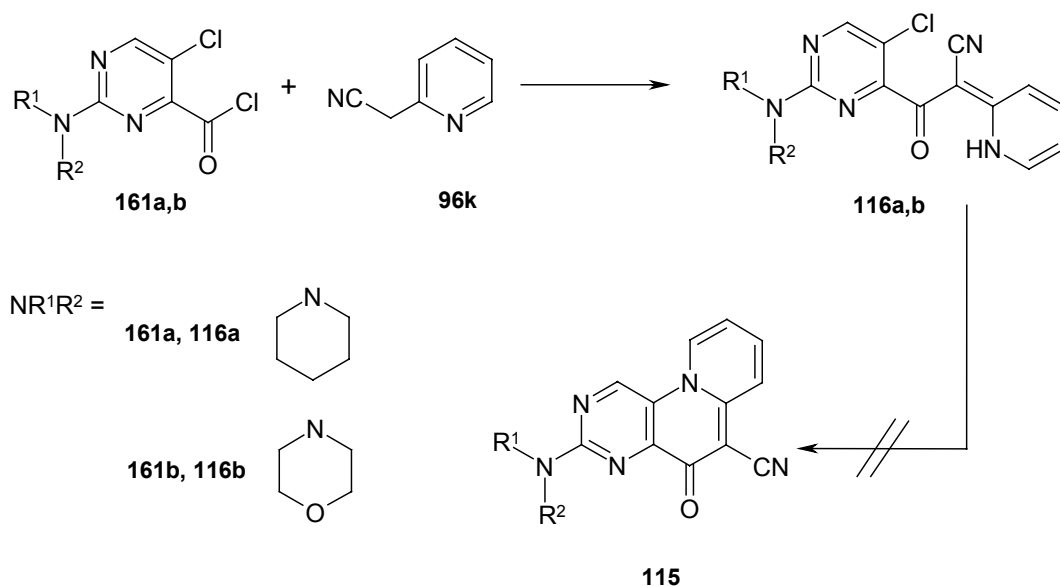
Die Verbindungen des Typs **160** wurden bereits in der Literatur beschrieben. Einige von ihnen weisen eine biologische Aktivität auf ^[152-154]. Die von uns dargestellten Pyrimidine **160a** und **160b** waren unbekannt. Die physikalischen Daten für **160c** stimmen mit Literaturdaten überein ^[155].

Die Aminocarbonsäuren **155** lassen sich leicht an der Carboxylgruppe derivatisieren. So können die entsprechenden Säurechloride **161** nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift ^[156] dargestellt werden. Die Umsetzung von **161** mit Nitrilen **96b,d** stellt eine alternative Möglichkeit zur Synthese der Verbindungen **107**, **108** (s. Kapitel 1.4.1, S. 33) dar. Durch

den Vergleich mit authentischem Material wurde die Struktur der entstandenen Substanzen bestätigt.



Allerdings stellt die Umsetzung von **161** mit dem Pyridin-2-yl-acetonitril **96k** die einzige Möglichkeit zur Darstellung der bisher nicht bekannten 2-[2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitrile **116** dar. Wie bereits im Kapitel 1.4.3 (S. 36) beschrieben, ergibt die Umsetzungen des Acylderivats **98k** mit Aminen die cyclischen Produkte **115**. Wie zu erwarten, bleiben die Substanzen **116** beim Erhitzen mit Triethylamin in siedendem Dioxan unverändert. Die Verbindungen **116** gehen also, im Gegensatz zu **98k**, keine intramolekulare nucleophile Hetarylierung ein.

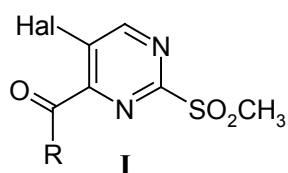


Dieser Befund stützt den auf den Seiten 38-39 beschriebenen Reaktionsmechanismus für die Bildung der cyclischen Produkte **115** aus dem Pyridinderivat **98k**.

1.8 Umsetzungen von 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamiden **162** mit Nucleophilen

Wie im vorigen Kapitel beschrieben wurde, reagieren alle bisher von uns untersuchten Pyrimidinderivate **92** und **98** in Gegenwart eines Nucleophils bzw. einer Base in der anionischen Form. Demzufolge wird also die C-5 Position lediglich durch die Methylsulfonylgruppe aktiviert. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Derivate **I** dargestellt werden, die einen Akzeptorsubstituenten in der 4-Position enthalten, der im basischen Medium seine elektronziehenden Eigenschaften beibehält.

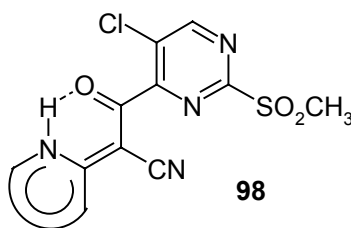
Besonders einfach zugängliche Derivate sind die 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide **162**, die aus dem Säurechlorid **97** und Aminen nach bekannten Arbeitsvorschriften ^[156] leicht darstellbar sind.



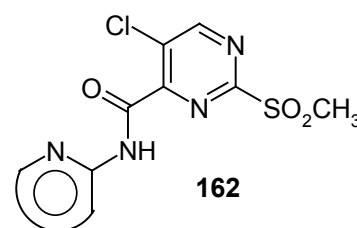
92 R = OH

98 R = CH(CN)Het

162 R = NHR ?



98

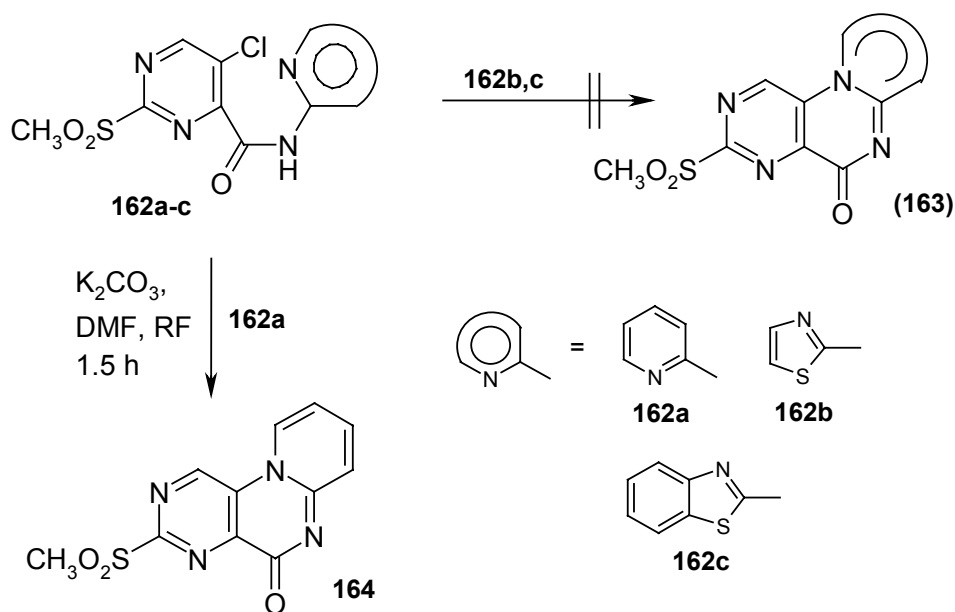


162

Der Einsatz von α -Amino-1-azaheterocyclen **95** als Amin führt zu den Pyrimidinderivaten **162**, die in ihrer Reaktivität mit den Substanzen **98** vergleichbar sein sollten (s. S. 21 Abb 9).

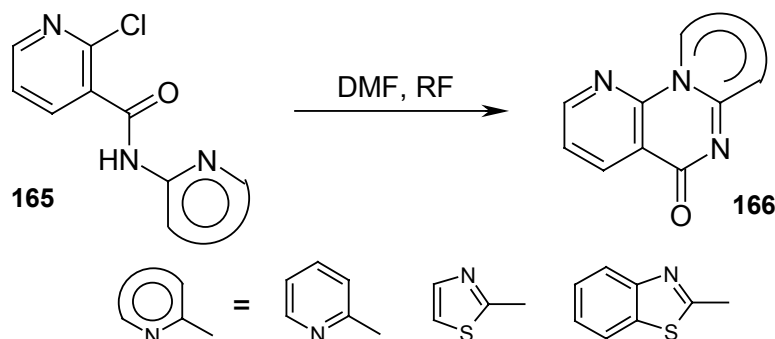
Zunächst sollte überprüft werden, ob 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(hetaryl-2)-amide **162** auch eine intramolekulare Hetarylierung eingehen können. Bei Umsetzungen in siedendem Dioxan in Gegenwart von Triethylamin konnte nach mehreren Stunden Reaktionszeit keinerlei Umsetzung beobachtet werden. Die jeweils eingesetzten Amide **162** konnten in nahezu quantitativen Ausbeuten zurückgewonnen werden.

Wird die Cyclisierung unter drastischen Reaktionsbedingungen, d.h. durch Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln mit bzw. ohne Base (Dimethylbenzylamin, K_2CO_3) durchgeführt, so kann nach wenigen Minuten kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Aus dem entstandenen komplexen Reaktionsgemisch lassen sich im Falle der Amide **162b** und **162c** aber keine charakterisierbaren Produkte isolieren.



Für das Pyridinderivat **162a** konnte jedoch das cyclische Produkt **164** in niedriger Ausbeute isoliert werden. Somit ist die Cyclisierung der Amide **162**, im Vergleich zu der der Cyaniden **98**, wesentlich erschwert. Wie schon erörtert, bildet sich zunächst aus **98** und der Hilfsbase (z.B. Triethylamin) ein Anion. Das endocyclische Stickstoffatom besitzt dann eine genügend große Nucleophilie, um das Halogenatom in der C-5 Position zu substituieren. Im Falle der Amide **162** findet eine derartige Aktivierung nicht statt. Somit sind hier hohe Temperaturen notwendig, um diese Cyclisierung durchzuführen. Die Base fungiert dabei nur als Salzsäure-Akzeptor. Die von uns untersuchten Verbindungen **162** erwiesen sich als relativ instabil und deswegen gelang unter den verwendeten, drastischen Reaktionsbedingungen keine eindeutige Cyclisierung.

Im Gegensatz konnten die elektronenarmen Arylhalogenide **165** in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Produkten cyclisiert werden ^[157-159]. Dabei wurde festgestellt, dass für die erfolgreiche Umsetzung von **165** zu **166** hohen Temperaturen notwendig sind.



Schließlich sollte das Reaktionsverhalten der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(hetaryl-2)-amide **162** gegenüber Nucleophilen studiert werden. Dabei war es von Interesse, zu überprüfen, ob eine Reaktion, ähnlich zu denen der Verbindungen **92**, **98** abläuft. Das heißt, ob Reaktion unter regioselektivem Austausch der SO_2CH_3 -Gruppe abläuft, oder ob die C-5 Position genügend aktiviert ist, um eine Konkurrenzreaktion zu ermöglichen.

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**162a**) wurde mit dem doppelten molaren Überschuss an Diethylamin (**169a**) in Dioxan unter Erwärmung umgesetzt. Dabei kann bereits nach wenigen Minuten dünnschichtchromatographisch die Bildung von neuen Produkten beobachtet werden.

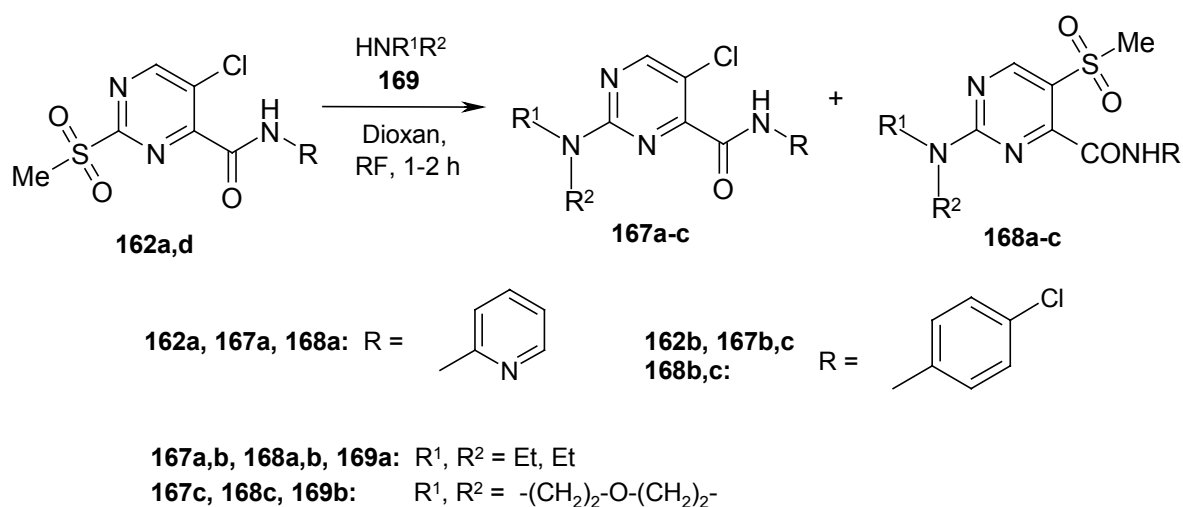
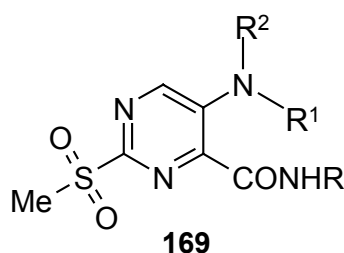


Abb. 26: Umsetzung der Amide **162** mit Aminen **169**.

Die Reaktionsmischungen wurden jeweils so lange erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch keine Veränderung mehr festzustellen war. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte zwei kristalline Produkte isoliert werden.

Der erhaltene hellgelbe, kristalline Stoff wurde anhand der aufgenommenen Spektren (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, IR) und der Elementaranalyse als 5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**167a**) identifiziert. Die SO_2CH_3 -Gruppierung ist spektroskopisch nicht mehr zu erkennen. Im Massenspektrum tritt der Molekülpeak bei $m/z = 305$ auf und die Elementaranalyse entspricht der gesuchten Summenformel von $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$.

Sowohl die üblichen NMR- als auch die IR- Spektren sind wenig aussagekräftig um die Struktur der anderen Verbindung zu ermitteln. Daher konnte man für die isolierte Verbindung auch die isomere Struktur **169** annehmen, falls die nucleophile Substitution an C-5 stattfände.



Erst eine Röntgenstrukturanalyse lieferte den endgültigen Strukturbeweis der zweiten Verbindung, bei der es sich um das in der Literatur nicht bekannte 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**168a**) handelt.

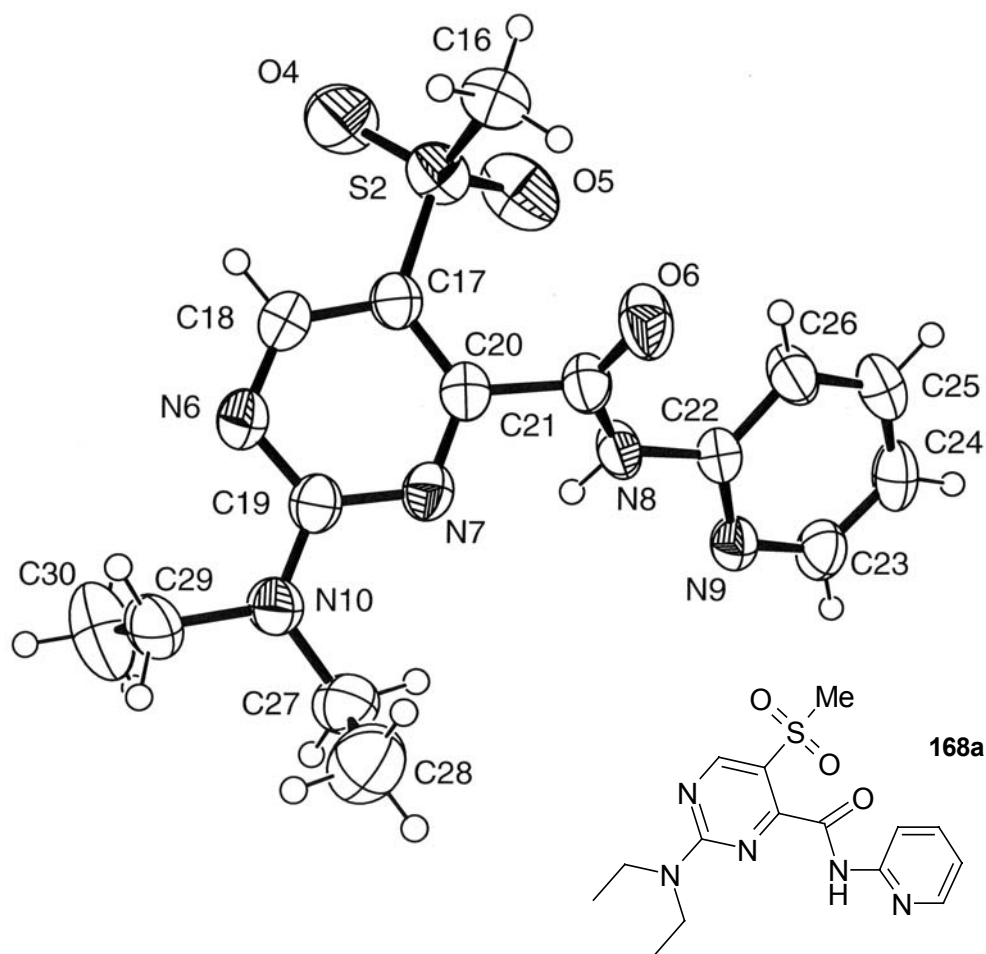


Abb. 27: Röntgenstrukturanalyse von 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**168a**). Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der IUPAC Nomenklatur.

Nachdem die Struktur von **168a** durch die Röntgenstrukturanalyse geklärt war, konnten die Struktur unter Zuhilfenahme von zweidimensionalen NMR-Verfahren, wie (H,H)- und (C,H)-COSY, (C,H)-COSY/LR (HMBC), und (H,H)-NOESY-Experimenten gedeutet werden. Für die Zuordnung der Lage der Substituenten im Ring ist das HMBC-Spektrum von entscheidender Bedeutung.

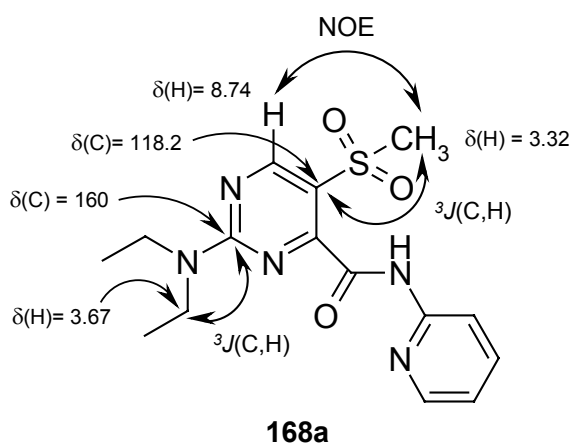


Abb. 28: CH- und HH-Kupplungen in HMBC und (H,H) NOESY der **168a**.

Im HMBC-Spektrum des Amids **168a** (Abb. 28 und 29) ist die $^3J(\text{C,H})$ -Kopplung der Protonen der SO_2CH_3 -Gruppe bei $\delta = 3.32$ ($\delta_{\text{C}} = 42.0$ ppm) mit dem Kohlenstoffatom C-5 bei $\delta_{\text{C}} = 118.2$ deutlich sichtbar. Außerdem korrelieren die Methylenprotonen der NEt_2 -Gruppe ($\delta = 3.67$) mit dem C-2 Kohlestoffatom bei $\delta_{\text{C}} = 160$. Darüber hinaus zeigt das NOESY-Spektrum die räumliche Nähe der Protonen der Methylsulfonylgruppe zu dem Pyrimidin-Proton bei $\delta = 8.74$. Damit ist die Lage der Substituenten im Pyrimidinring abgesichert. Ähnlich können die Strukturen der anderen Substanzen **167**, **168** sowie die der Ausgangsverbindungen ermittelt werden.

Auffällig ist in den ^1H -NMR-Spektren der Unterschied in den chemischen Verschiebungen der Pyrimidin-Protonen in den Substanzen **167** und **168** von $\Delta\delta = 0.2$ ppm. Durch das Verhältnis der Integrale der beiden H-6 Signale in den ^1H -NMR-Spektren des Reaktionsgemisches lässt sich das molare Verhältnis der Reaktionsprodukte bis zu 5% Genauigkeit bestimmen.

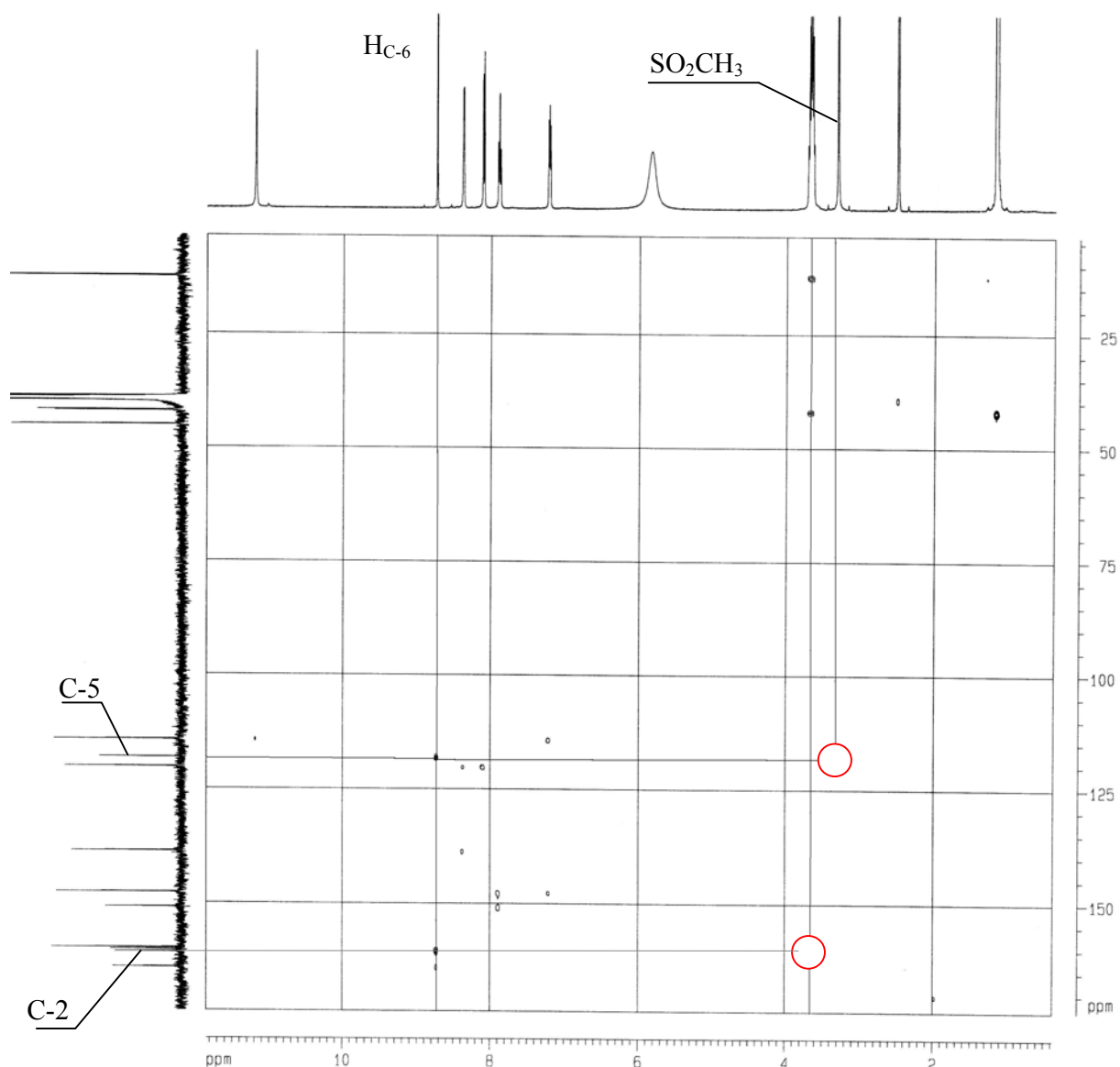


Abb. 29: (C,H)-HMBC-Spektrum von 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**168a**).

So ist in dem ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches aus der einstündigen Umsetzung **162a** mit Diethylamin (**169a**) in siedendem Dioxan, die Bildung der Reaktionsprodukte **167a** und **168a** in einem molaren Verhältnis von 1:2 sichtbar. Die Signale der Ausgangsverbindung **162a** sind nicht mehr zu erkennen.

Die Umsetzung von **162d** mit Diethylamin (**169a**) in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur (12 h) führt zur Bildung der Amide **167b** und **168b** im gleichen Verhältnis (1:2). Dies konnte mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

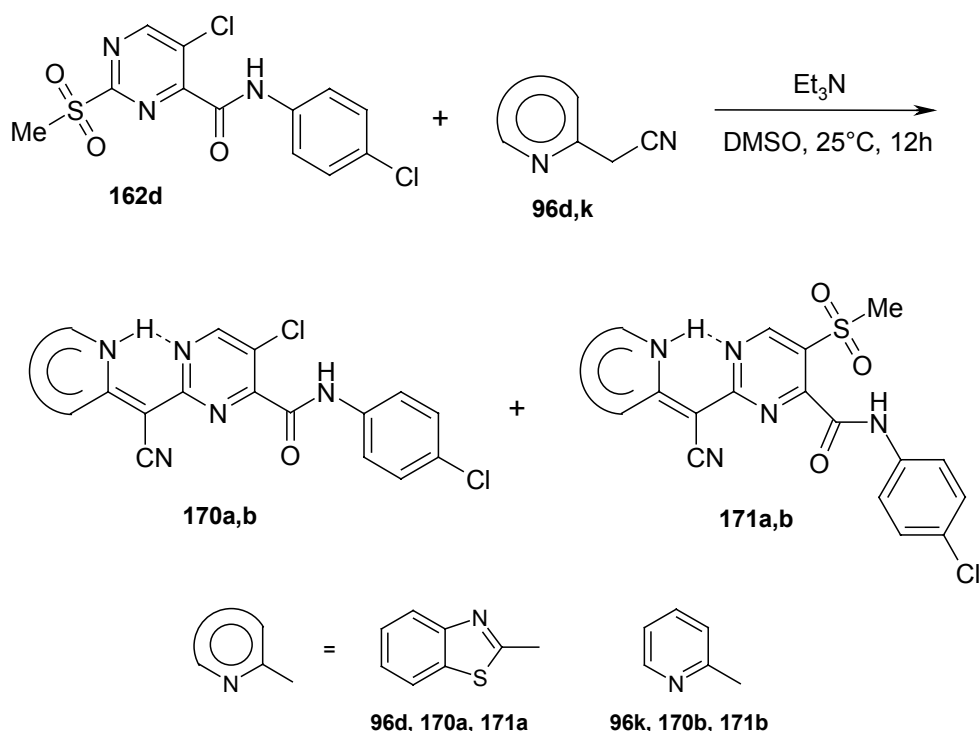
Wird Morpholin (**169b**) als Nucleophil verwendet, so wurde **167c** als Hauptprodukt gebildet, wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist.

Verbindung	R^1, R^2	Molares Verhältnis 167 : 168	Reaktionsbedingungen
162a	Et, Et	1 : 2	Dioxan, RF
162d	Et, Et	1 : 2	Dioxan, RF
162d	Et, Et	1 : 2	DMSO, 25°C
162d	$(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2$	2.6 : 1	DMSO, 25°C

Tab. 4: Umsetzungen von **162** mit Aminen **169**.

Um das Variationsspektrum der Nucleophile weiter zu vergrößern, wurden die Acetonitrile **96d,k** als C-Nucleophile in obigen Reaktionen eingesetzt.

Die Umsetzungen der Amide **162** mit **96d,k** unter Zusatz von Triethylamin in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur lieferten nach 12 h jeweils ein Gemisch, welches durch Säulenchromatographie an Silicagel aufgetrennt wurde. Dabei konnten neben nicht umgesetztem Edukt **162d** (14-18%), jeweils zwei Verbindungen **170a,b** und **171a,b** isoliert werden.



Die isolierten Substanzen **170-171** sind orange, kristalline Stoffe und liefern die gesuchten Molekülpeaks im EI-Massenspektrum und korrekte hochaufgelöste Massen.

Die Strukturen **170-171** wurde, wie bei **167-168**, durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt. In den HMBC-Spektren von **171** erkennt man erneut die $^3J(\text{C,H})$ -Kopplung der Protonen der SO_2CH_3 -Gruppe mit dem Kohlenstoffatom C-5 des Pyrimidinrings. In den ^1H -NMR-Spektren ist auch ein breites Singulett in Bereich von 13-15 ppm zu erkennen. Dies weist auf die Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen dem Pyrimidinstickstoffatom N-3 und dem Stickstoffatom des heterocyclischen Substituenten hin.

Die Bildung der unerwarteten 5-Methylsulfonyl-pyrimidine **168**, **171** scheint ein allgemeiner Vorgang in den Reaktionen der Amide **162** mit Nucleophilen zu sein. Um zu überprüfen, ob diese Reaktion auch im Falle der anderen 2-Methylsulfonyl-5-halogenpyrimidine statt findet, versuchten wir die Carbonsäure-ethylester **172** darzustellen, um diese mit verschiedenen Nucleophilen umzusetzen.

1.9 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Nucleophilen

In einer dreistufigen Synthese konnte, ausgehend von der Säure **103a**, durch Veresterung und nachfolgende Oxidation der Methylmercaptogruppe mittels Chlor, 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) in 84% Ausbeute erhalten werden.

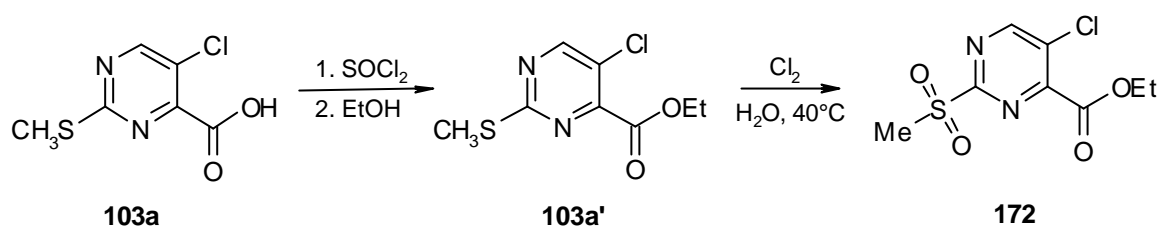
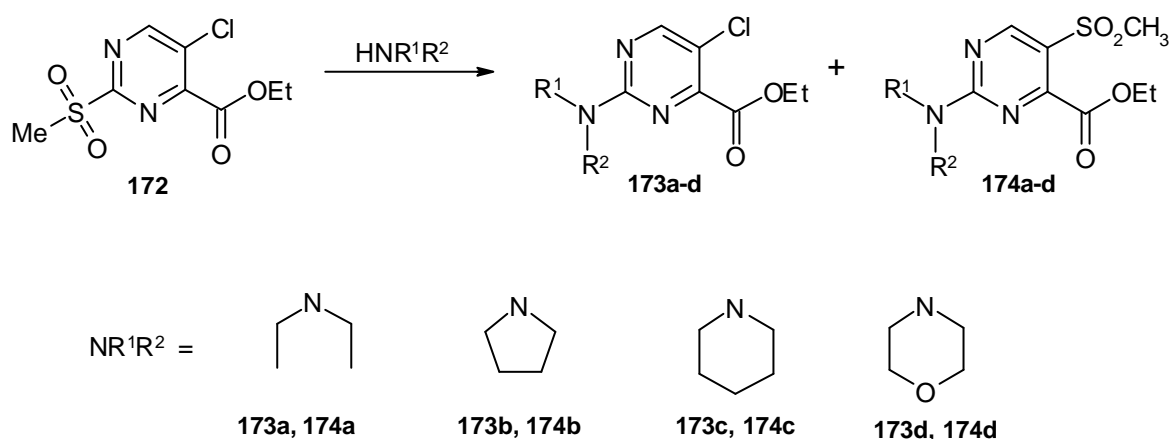


Abb. 30: Darstellung von **172**.

Analog zu den Amiden **162** wurde der dargestellte Ester **172** mit aliphatischen Aminen in siedendem Dioxan bzw. Acetonitril umgesetzt. Dabei konnte bereits nach 15-20 Minuten die vollständige Umsetzung des Esters **172** beobachtet werden. Wie bei den Umsetzungen der Amide **162** gelang die Isolierung von jeweils zwei Pyrimidinderivaten **173** und **174**.



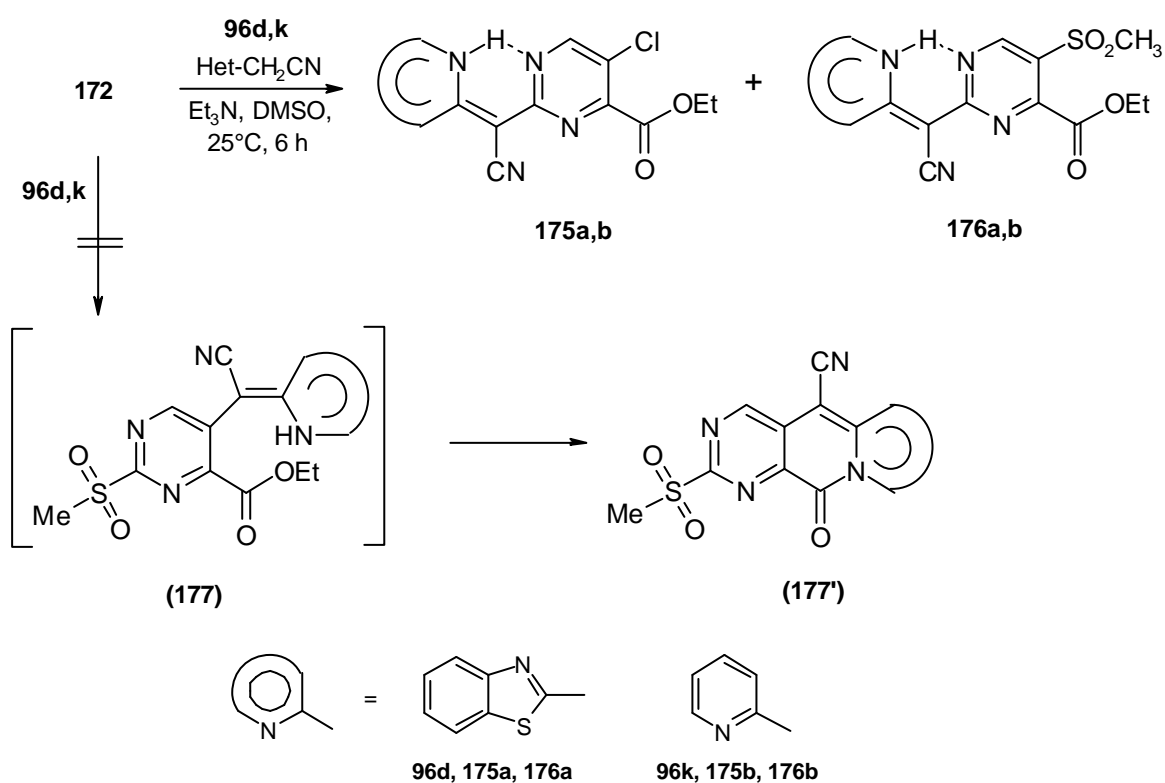
Setzt man den Ester **172** mit aliphatischen Aminen in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur um, so zeigte sich nach Zugabe des Amins eine spontane Erwärmung des Reaktionsgemisches. Nach wenigen Minuten ist die Reaktion beendet. Wie bei den Umsetzungen mit Aminen gelang auch bei den Umsetzungen von **172** mit den Acetonitrilen **96** als C-Nucleophilen die Isolierung der zwei Produkte **175**, **176**. Erneut

findet keine Substitution mit dem verwendeten Nucleophil an der C-5 Position des Ringes, sondern ausschließlich in der 2-Position statt.

Verbindung	Nucleophil	Molares Verhältnis	Reaktionsbedingungen
172	Diethylamin	173a : 174a - 1 : 6.5	Dioxan, RF oder DMSO r.t.
172	Pyrrolidin	173b : 174b - 2.7 : 1	Dioxan, RF
172	Piperidin	173c : 174c - 3 : 1	Acetonitril, RF
172	Morpholin	173d : 174d - 1 : 1	DMSO, 25°C
172	96d	175a : 176a - 1 : 2	DMSO, 25°C
172	96k	175b : 176b - 1 : 1	DMSO, 25°C

Tab. 5: Umsetzungen von **172** mit Nucleophilen.

Ein nucleophiler Angriff an der C-5 Position würde den Weg zu kondensierten Pyridopyrimidinen **177'** öffnen. Eine solche Reaktion ist möglich, wenn aktivierte Chlorpyrimidine **184a,b** verwendet werden. Dies wird im Kapitel II.2 (s. S. 84) besprochen.

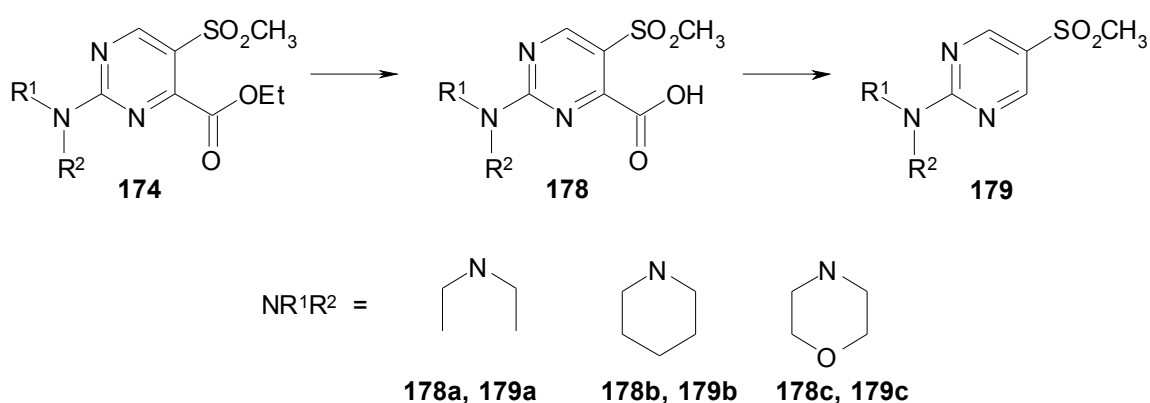


Von allen Verbindungen **173-176** wurden die erwarteten Molekülpeaks im Massenspektrum gefunden sowie für **175-176** jeweils eine korrekte hochaufgelöste Masse erhalten.

Die Struktur aller isolierten Verbindungen wurde durch die eindimensionalen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie zweidimensionale NMR-Verfahren abgesichert. In den HMBC-Spektren von **174** und **176** erkennt man die $^3J(\text{C},\text{H})$ -Kopplung der Protonen der SO_2CH_3 -Gruppe mit dem Kohlenstoffatom C-5 des Pyrimidinringes. Die Nähe der Methylprotonen der SO_2CH_3 -Gruppe zum H-6 Proton des Ringes sowie zu den Protonen der CO_2Et -Gruppe wird durch die jeweiligen NOE-Effekte im NOESY-Experiment sichtbar.

Diese spektroskopischen Zusammenhänge beweisen, dass sich die Methylsulfonylgruppe in der 5-Position der Moleküle **174** und **176** befindet.

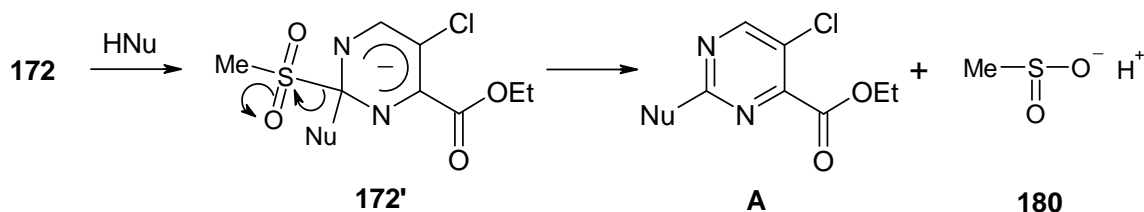
Eine vorsichtige Hydrolyse der Ester **174** mit Natriumcarbonat in wässrigem Methanol führt zur Bildung der 2-Amino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **178** in nahezu quantitativer Ausbeute. Ungeachtet der einfachen Struktur der dargestellten Verbindungen, sind **178** die ersten Vertreter der bisher nicht in der Literatur beschriebenen 2-Amino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure. Eine thermische Decarboxylierung von **178** ergibt die Sulfone **179a-c**.



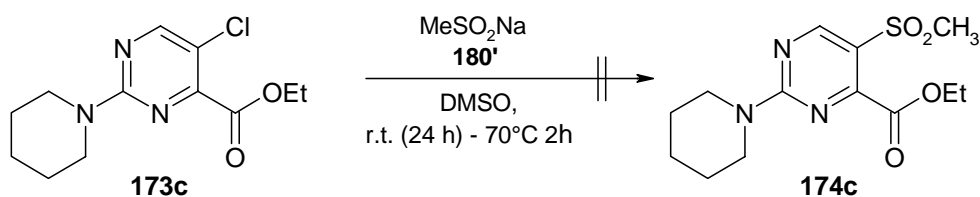
Durch die Einführung von elektronenziehenden Substituenten in die 4-Position des Pyrimidinringes werden in allen von uns untersuchten Fällen neben den „klassischen“ Substitutionsprodukten der SO_2CH_3 -Gruppe auch die Produkte mit „Migration“ dieser Gruppe zur 5-Position des Ringes gefunden. Mechanistisch lässt sich die Bildung der

unerwarteten Produkte **168**, **171**, **174** und **176** durch eine primäre nucleophile Substitution der Methylsulfonylgruppe erklären. Anschließend tauscht das Methylsulfinylanion das Chloratom an C-5 aus.

Verläuft die Bildung von Produkt **A** nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus, so tritt die Methylsulfonylgruppe aus dem Zwischenprodukt **172'** in ihrer anionischen Form aus. Dabei sollte das *in situ* entstehende Methansulfinatanion **180** weiter mit Verbindung **A** reagieren. Die prinzipielle Möglichkeit des Ablaufs einer solchen Reaktion wurde am Beispiel von 4-Chlor-2-methylsulfonylpyrimidin (**31**) im Kapitel 1.3.1 auf Seite 7 beschrieben.



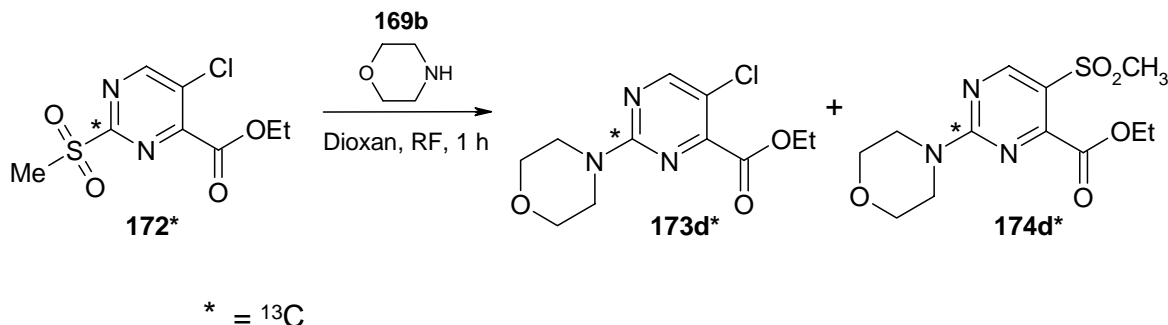
Um diese Vermutung zu überprüfen, setzen wir die von uns isolierte Verbindung **173c** mit Natrium-Methansulfinat **180'** unter den oben geschilderten Bedingungen (DMSO, Raumtemperatur) um. Dabei kam es nach mehreren Stunden Reaktionszeit zu keiner Umsetzung. Durch Erhöhung der Temperatur auf 70°C konnte dünnschichtchromatographisch erneut keinerlei Reaktionen beobachtet werden. Die NMR-Untersuchungen der in DMSO- d_6 durchgeführten Reaktion zeigten auch keine Umsetzung zu **174c** an. Zu sehen sind lediglich die Signale der Ausgangssubstanzen. Da der π -Elektronendonatorsubstituent NAlk_2 in **173c** die Elektronendichte an der ohnehin inaktiven C-5 Stellung des Pyrimidinringes erhöht, ist dieses Resultat erklärbar. Demzufolge ist die Bildung von 5-Methylsulfonylderivaten (z.B. **174c**) aus 2-Amino-5-halogenpyrimidinen (z. B. **173c**) unmöglich.



Es stellte sich immer noch die Frage, in welcher Art und Weise die Bildung der 5-Methylsulfonyl-Produkte stattfindet. Da in der Pyrimidinchemie mehrere „anomale“ nucleophile Substitutionsreaktionen bekannt sind (s. S. 13), sollte überprüft werden, ob Umlagerungen bzw. Ringöffnungs- und Ringschluss-Reaktionen zu den Produkten **174** führen können.

Dies gelang durch Verwendung der in der 2-Position ^{13}C -markierten Ausgangsverbindung **172***. Die Position des ^{13}C -Kohlenstoffatoms in den Reaktionsprodukten kann mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektren sowie zweidimensionaler NMR-Verfahren eindeutig bestimmt werden. Wird also das markierte Kohlenstoffatom in der 5-Position in **174*** beobachtet, so erfolgt die Reaktion durch eine Umlagerung des Pyrimidinringes.

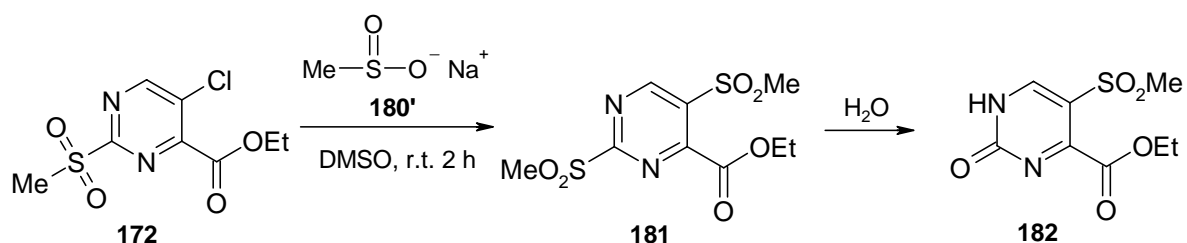
Der von uns dargestellte ^{13}C -markierte Ester **172*** wurde mit Morpholin **169b** umgesetzt. Dieser Versuch wurde in deuteriertem DMSO durchgeführt und ^{13}C -NMR spektroskopisch verfolgt.



Dabei zeigte sich, dass der ^{13}C -markierte Kohlenstoff sich sowohl im Molekül von **173d*** als auch in **174d*** in der 2-Position des Ringes befindet. In dem HMBC-Spektrum von **174d*** ist die $^3J(\text{C},\text{H})$ -Kopplung der Methylenprotonen des Morpholins ($\delta_{\text{H}} = 3.66$) mit dem markierten C-2 Kohlenstoffatom, welches sich durch ein enorm intensives Resonanzsignal erkennen lässt, bei $\delta_{\text{C}} = 160.6$ deutlich zu sehen. Außerdem korrelieren die Protonen der SO_2CH_3 -Gruppe mit dem nicht markierten C-5 Kohlenstoffatom des Pyrimidinringes. Damit schließen wir die Möglichkeit einer Umlagerung des Pyrimidinringes völlig aus.

Somit spielt bei der Bildung von **174** das *in situ* entstehende Methansulfinat-Anion **180** die entscheidende Rolle. Die prinzipiell zweite Möglichkeit des weiteren Reaktionsablaufs besteht darin, dass **180** mit dem Ausgangs-Ester **172** unter Austausch von Chlorid reagiert. Dabei sollte das Disulfon **181** gebildet werden.

Wenn die Reaktion über **181** formuliert wird, gelangt man zu den 2-substituierten 5-Methylsulfonylpyrimidinen (z. B. **174**) durch Austausch der SO_2CH_3 -Gruppe, die sich in der C-2 Position befindet. Ist das der Fall, sollte **172** mit Natrium-methansulfinat (**180'**) in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur zu **181** umgesetzt werden können.



Die Umsetzung von **172** mit **180'** wurde in DMSO-d_6 durchgeführt und ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt. Bereits nach vollständiger Auflösung des Natrium-methansulfinats (**180'**) scheidet sich aus dem Reaktionsgemisch Natriumchlorid als feinkristalliner, weißer Feststoff ab. Im ^1H -NMR-Spektrum ist neben **172** die Bildung eines weiteren Produktes zu erkennen. Dieses zeigt in HMBC-Spektrum eine Kopplung zwischen dem Kohlenstoffatom bei $\delta_{\text{C}} = 115.6$ und den Protonen der SO_2CH_3 -Gruppe bei $\delta_{\text{H}} = 3.34$. Alle Versuche, diese Verbindung zu isolieren, scheiterten jedoch. Das Pyrimidon **182** war das einzige Produkt, welches mit Hilfe der Säulenchromatographie isoliert werden konnte. Vermutlich ist das gebildete Disulfon **181** so reaktiv, dass es an Silicagel mit adsorbiertem Wasser reagieren kann. Da die Bildung von **182** nur durch das zunächst entstehende Disulfon **181** möglich ist, können wir die Bildung der 5-Methylsulfonylpyrimidine **B** mit dem in Abb. 31 gezeigten Reaktionsmechanismus beschreiben.

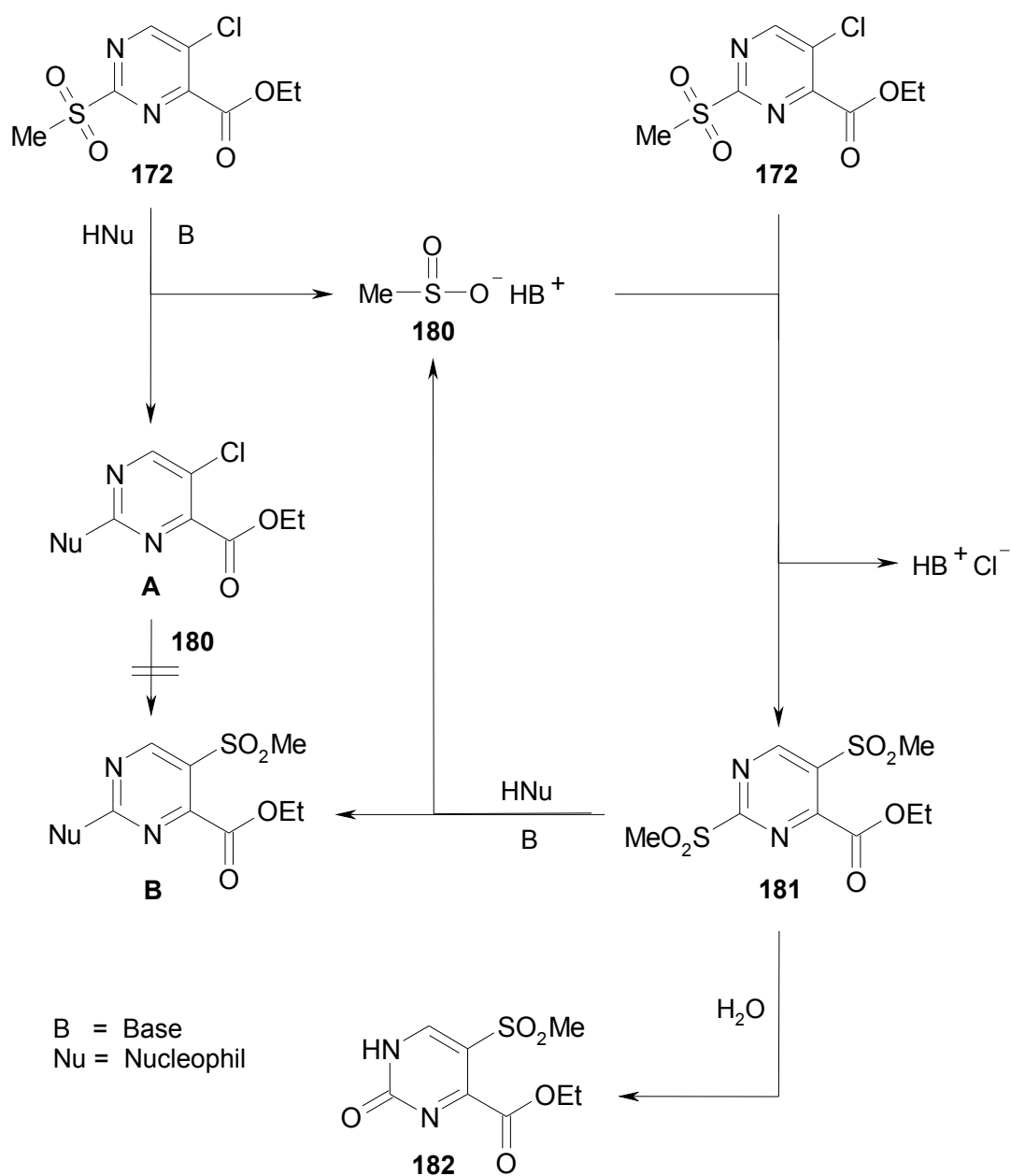


Abb. 31: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Bildung der 5-Methylsulfonylderivate **B**.

Die zunächst erfolgte nucleophile Substitution der Methylsulfonylgruppe an **172** ergibt das Produkt **A**. Das dadurch entstandene Methansulfiniumsalz **180** geht unmittelbar eine weitere Reaktion ein und greift den Ester **172** nucleophil unter Austausch des Chlorids an. Das gebildete Disulfon **181** reagiert rasch mit dem im Reaktionsgemisch vorliegenden Nucleophil unter Bildung des Produktes **B**. Dabei wird erneut das Salz **180** freigesetzt, welches weiter mit **172** reagieren kann. Die Reaktion ist dann beendet, wenn der Ester **172** komplett abreagiert hat.

Somit liegen hier zwei Konkurrenzreaktionen vor: die Bildung des Produktes **A** und des Disulfons **181**. Welche Reaktion dominiert, hängt in erster Linie von der Nucleophilie des Methansulfiniumsalzes **180** und des verwendeten Nucleophils unter den angewandten Reaktionsbedingungen ab.

Der aktivierende Einfluss des Substituenten in der C-4 Position ermöglicht die nucleophile Substitution des Chloratoms an C-5 durch das Methansulfinatanion.

Am Ende dieses Abschnitts bleibt festzuhalten:

Die Umsetzungen der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide **162** bzw. der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester **172** mit Aminen bzw. Hetaryl-2-acetonitrilen lieferten jeweils zwei Produkte. Neben den 2-substituierten 5-Chlorpyrimidinderivaten **167**, **170**, **173**, **175** wurden in allen Fällen die unerwarteten 5-Methylsulfonylderivate **168**, **171**, **174**, **176** isoliert. Dadurch gelang die Darstellung von bisher unbekannten Pyrimidin-4-carbonsäuren **178a-c** und deren Derivaten. Durch die Verwendung des in der 2-Position ¹³C-markierten Esters **172*** konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung von **172** zu **174** ohne Umlagerung des Pyrimidinringes verläuft. Für die Bildung der 5-Methylsulfonylderivate wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der sich auf das *in situ* entstehende Disulfon **181** stützt

2 Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäureethylestern **184** mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96**

2.1 Allgemeines

Im Kapitel II.1.2 (S. 24) wurde gezeigt, dass Hetaryl-2-acetonitrile **96** bei Umsetzungen mit 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) zuerst an der aktivierten Methylengruppe acyliert werden, und anschließend mit Hilfe einer Base die intramolekulare Cyclisierung zum Stickstoffatom des heterocyclischen Substituenten erfolgt (s. S. 39).

Andererseits könnte eine Umsetzung der Nitrile **96** mit den 2-Halogen(het)arylcarbonsäurederivaten **I**, wie im Kapitel I.2 (Abb. 9, S. 21) kurz erwähnt wurde, völlig anders verlaufen. Hier könnte anfangs eine Arylierung an der aktivierten Methylengruppe stattfinden und es könnte anschließend ein Ringsystem durch intramolekulare Acylierung gebildet werden (Abb. 32). Dieser Reaktionsverlauf könnte nur dann beobachtet werden, wenn die elektrophilen Eigenschaften des Arylhalogenids stärker ausgeprägt sind als die des Carbonylsubstituenten. Nur dann ist eine Arylierung gegenüber einer Acylierung bevorzugt. Derartige Reaktionen wurden im Falle von aktivierten 2-Halogenbenzoaten **Ia** und 2-Halogennikotinaten **Ib** beobachtet. Darüber hinaus boten diese Verfahren einen neuen, einfachen und allgemeinen Syntheseweg zu an den c- und f-Kanten annelierten 2-Oxopyridinen **183** ^[160-165] (Abb. 32).

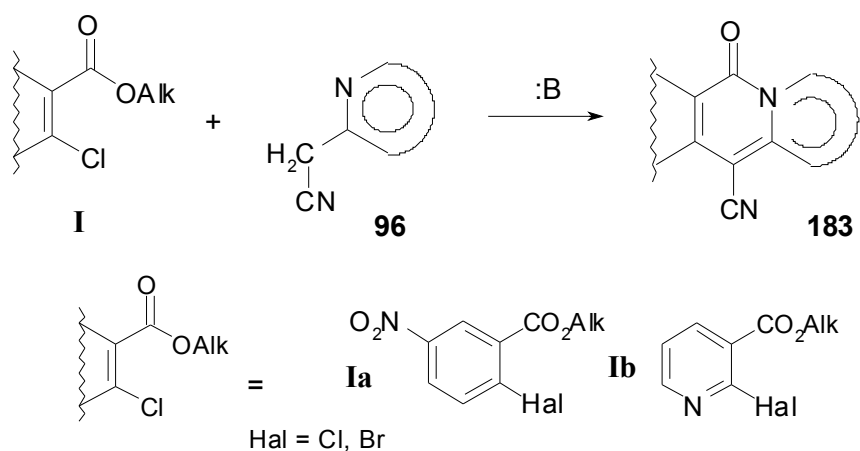
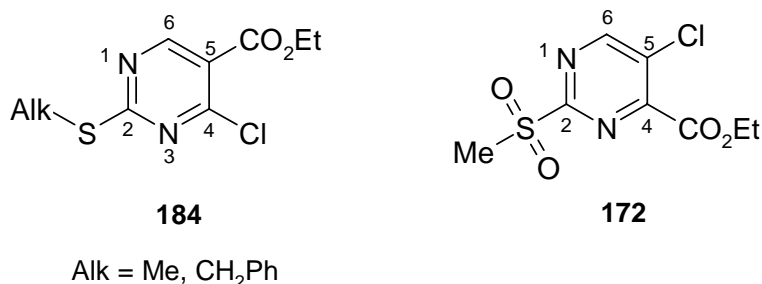


Abb. 32: Möglicher Reaktionsweg bei Umsetzungen von **I** mit **96**.

Da der von uns untersuchte 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester **172** diese Reaktion nicht eingeht (s. S. 77), entschieden wir uns, die in Abbildung 32 aufgeführte Reaktion mit 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184** zu untersuchen. Den Ester **184** kann man als Isomer zu **172** betrachten, wobei sich hier das Halogenatom an der aktivierten C-4 Position befindet. Dies erleichtert einen nucleophilen Angriff am Pyrimidinring und die mögliche Konkurrenzreaktionen lässt sich nahezu vollständig ausschließen.

Wenn diese Reaktion auf Pyrimidine **184** übertragbar ist, dann wäre die Darstellung von neuen kondensierten Pyrimidinen des Typs **183** möglich.



2.1.1 Umsetzungen von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern **184** mit Nucleophilen

2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184** werden als Ausgangsmaterial bei der Synthese neuer pharmakologischer Wirkstoffe verwendet ^[166, 167]. In mehreren Veröffentlichungen wurde die Reaktivität von **184** gegenüber verschiedenen Nucleophilen untersucht. So reagieren **184** mit Aminen, Thiolen und Alkoholen in C-4 Position des Ringes unter Bildung der erwarteten Substitutionsprodukte **185** ^[168-170] (Abb. 33).

Umsetzung von **184** mit Dinucleophilen führt zur Bildung der kondensierten Ringsysteme **186-189**, **191**. Eine Umsetzung von **184** mit Hydrazinen liefert beispielsweise die Pyrazolopyrimidine **186** ^[171], während mit 1,2-Ethylendiaminen die Pyrimidodiazepine **187** ^[172, 173] erhalten werden. Durch eine Aminierung mit β -Aminocarboxylaten, gefolgt von einer Dieckmann-Kondensation gelangte Santilli ^[174] zu Pyridopyrimidinen **188**, Vertreter viel versprechender antibakterieller Wirkstoffe (Abb. 33) (s. nächste S.).

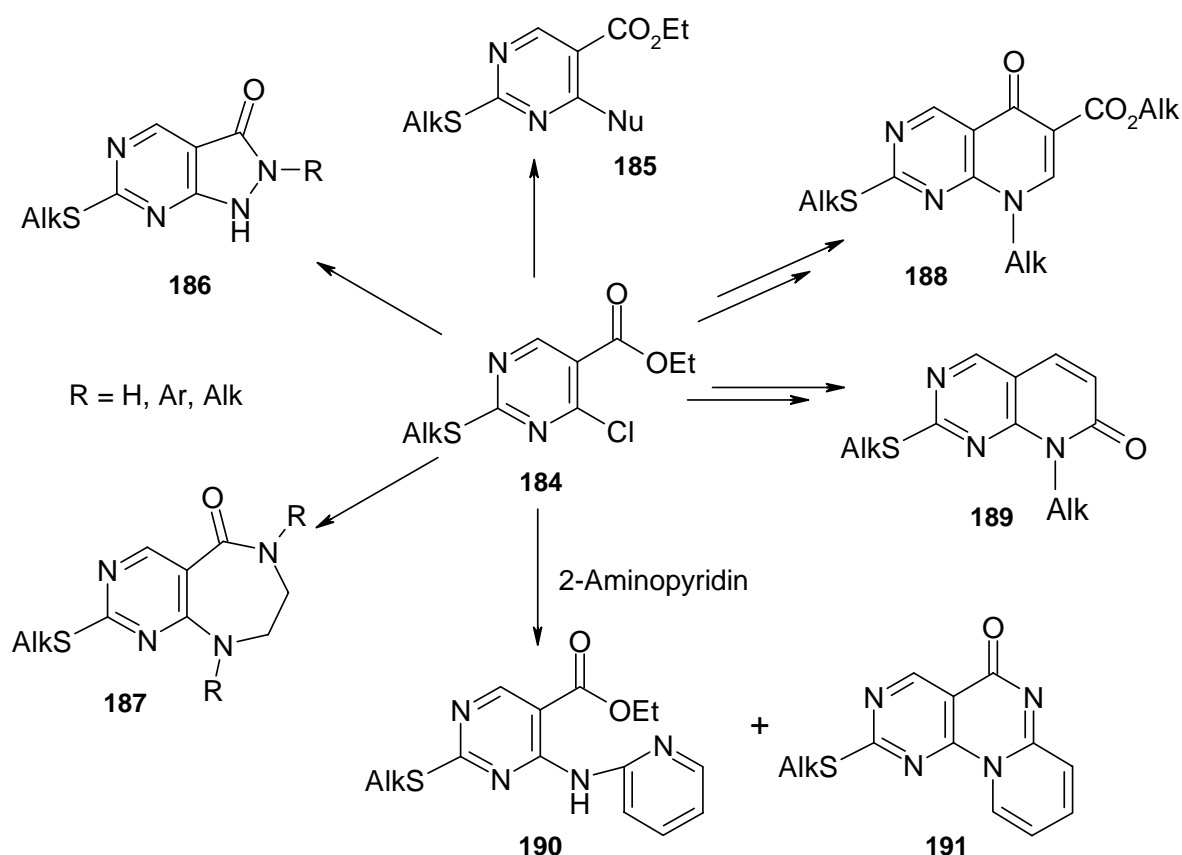


Abb. 33: Umsetzungen des Esters **184** mit Nucleophilen.

Die Darstellung von Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onen **189**, welche eine vielseitige biologische Aktivität aufweisen^[175], gelang durch nucleophile Substitutionsreaktion mit primären Aminen, gefolgt von einer Wittig-Reaktion und intramolekularer Cyclisierung. Kim^[176] berichtet bei der Umsetzung von **184** mit 2-Aminopyridin über die Bildung von zwei Arylierungsprodukten an dem exo- **190** bzw. endocyclischen Stickstoffatom **191**. Dies deutet darauf hin, dass der ursprüngliche nucleophile Angriff an 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184** relativ leicht und schnell in der 4-Position des Ringes erfolgt. Da in diesem Molekül noch zwei elektrophile Zentren vorhanden sind, kann man die Substanzen **184** als wertvolle Synthesebausteine für die Darstellung von zahlreichen kondensierten Pyrimidinderivaten verwenden. Es erscheint daher interessant, die Reaktion von **184** mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96** (als C,N-1,3-Dinucleophile) zu untersuchen. Dies eröffnet einen neuen Weg zur Synthese einer großen Zahl bisher nicht bekannter Pyrimidinderivate, die auch vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus interessant sein könnten.

2.2 Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern **184a,b** mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96**

Die Umsetzungen von Hetaryl-2-acetonitrilen **96a,b,d,k** mit 4-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**184a**) wurden in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid durchgeführt. Durch Erhitzen der Reaktionsmischung auf Siedetemperatur wurde schon nach 1-1.5 h die vollständige Umsetzung der Edukte beobachtet. Nach Aufarbeitung des tiefroten Reaktionsgemisches wurden die entsprechenden Pyridopyrimidine **192-194** in guten Ausbeuten isoliert.

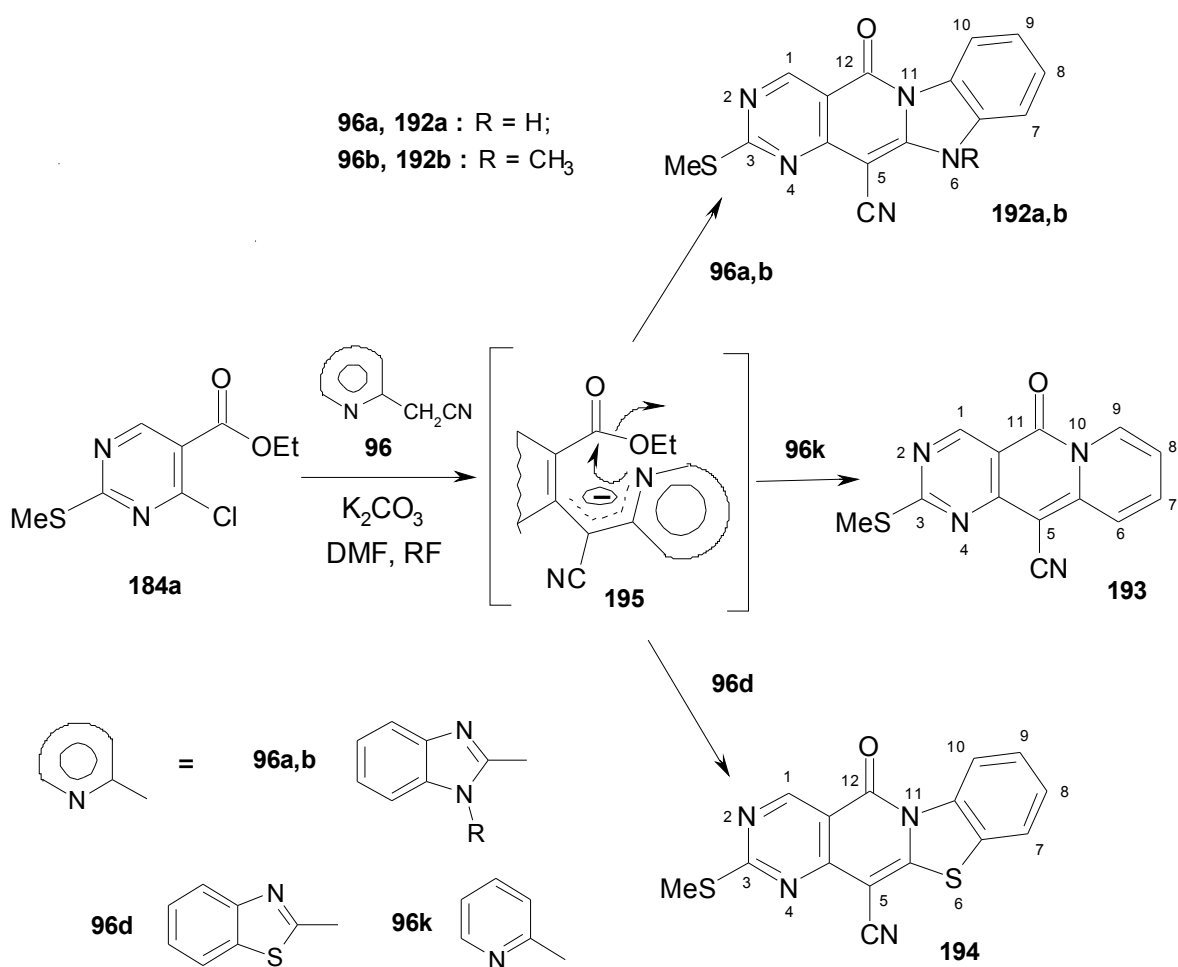


Abb. 34: Umsetzung von **184a** mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96a,b,d,k**.

Die Strukturen **192-194** wurden mit Hilfe der NMR- und IR-Spektroskopie sowie einer Elementaranalyse gesichert. Die ¹H-NMR-Spektren (CF₃COOD) von **192-194** zeigen ein Singulett im Tieffeld-Bereich bei δ = 9.41-9.54 (C-1 Proton des Ringsystems) und ein 3H Singulett bei 2.97-3.00 ppm (Methylmercaptogruppe) sowie weitere Signale im

aromatischen Bereich bei $\delta = 6-8$, die durch den heterocyclischen Substituenten hervorgerufen werden.

Auffällig ist in allen Spektren ein ^1H Dublett bei $\delta = 9.42$, 8.70 , 8.77 und 9.15 , das jeweils dem Proton in der C-9 Position des Ringsystems für **193** und dem Proton in der C-10 Position für die Verbindungen **192a,b** und **194** zugeordnet wird. Im Vergleich zu den anderen aromatischen Protonen wird das Resonanzsignal dieses Protons erheblich nach tieferem Feld verschoben. Dies wird durch die unmittelbare Nachbarschaft der Carbonylgruppe hervorgerufen.

Interessant ist auch der Unterschied in den chemischen Verschiebungen der jeweiligen H-10 Protonen in den Verbindungen **192b** und **194** von $\Delta\delta = 0.38$ ppm (im Fall von **192a** $\Delta\delta = 0.45$ ppm) (Abb. 35). Das hängt in erste Linie damit zusammen, dass das voluminöse Schwefelatom im Thiazolring (Verbindung **194**) gegenüber dem Stickstoffatom im Imidazolring (Verbindung **192a** bzw. **192b**) die Molekülgeometrie verzerrt. Dabei verkürzt sich der räumliche Abstand zwischen dem Wasserstoffatom in der C-10 Stellung des Ringsystems und der C=O-Gruppe in **194**. Dies führt zu einer zusätzlichen Abschirmung und einer damit verbundenen Tieffeldverschiebung dieses Protons.

Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale der Verbindungen **192-194** wurde mit zweidimensionalen COSY, HSQC, HMBC und NOESY-Experimenten getroffen.

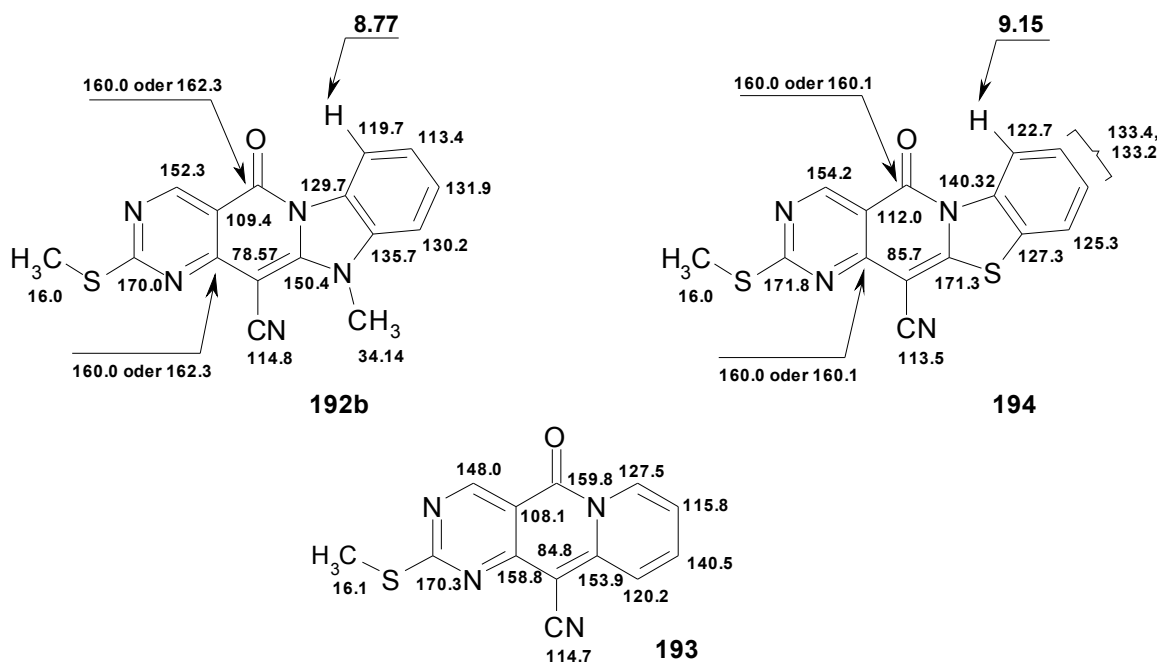


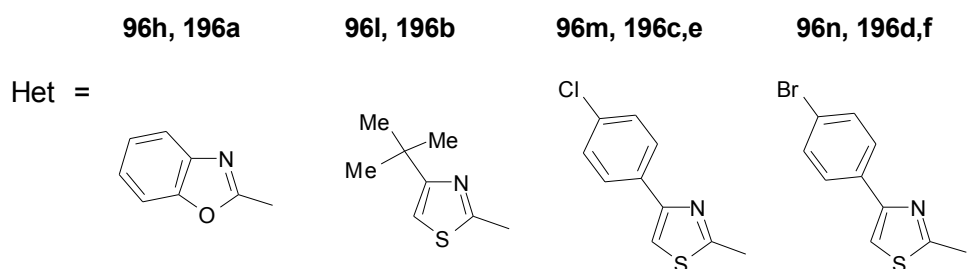
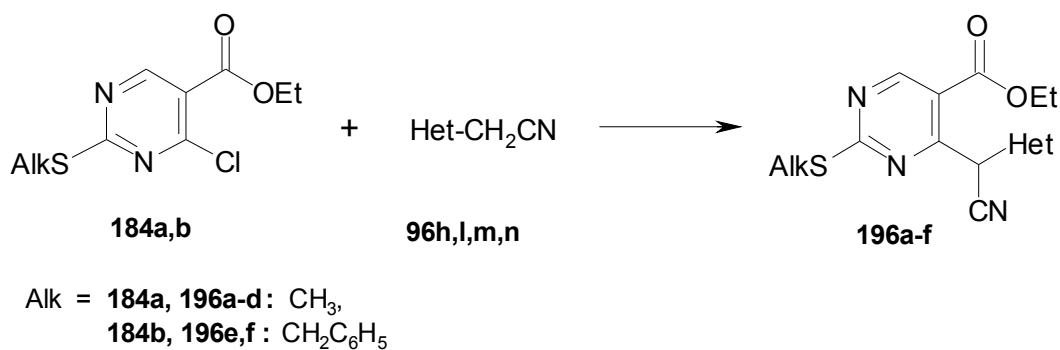
Abb. 35: ^{13}C und einige ^1H chemische Verschiebungen für **192b**, **193**, **194**.

In den IR-Spektren von **192-194** sind die sehr intensiven C=O-Valenzschwingungen bei 1697-1710 cm^{-1} zu sehen. Darüber hinaus ist noch die charakteristische Valenzschwingung der konjugierten Nitril-Gruppe bei 2217-2229 cm^{-1} zu beobachten.

Bemerkenswert ist, dass die Umsetzungen von 2-Benzoxazolylacetonitril **96h**, bzw. 4-*tert*-Butyl- oder 4-Arylthiazol-2-yl-acetonitrilen **96l,m,n** mit den Estern **184a,b** unter den oben geschilderten Reaktionsbedingungen keine cyclischen Produkte ergeben. Es konnten jeweils orangene kristalline Feststoffe isoliert werden, die sich von den schon beschriebenen Substanzen **192-194** durch eine bessere Löslichkeit sowie wesentlich niedrigere Schmelzpunkte unterscheiden.

In den IR-Spektren der neuen Verbindungen ist eine sehr intensive Absorptionsbande im Bereich von 1730-1715 cm^{-1} zu sehen, welche der Valenzschwingung der aromatischen Estergruppierung zugeordnet werden kann. Charakteristisch für eine konjugierte Nitrilgruppe ist auch die Schwingungsbande bei 2205-20195 cm^{-1} .

Erst nach eingehenden massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen der isolierten Verbindungen wurde deren Struktur aufgeklärt. Entgegen den Erwartungen handelt es sich um die 4-[(Hetaryl-2)-cyanomethyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **196a-f**.



Die ^1H -NMR-Spektren (DMSO-d_6) von **196** zeigen neben den Signalen des Alkylmercapto-Substituenten auch die Resonanzsignale der Ester-Gruppe (ein Triplett bei 4.2 ppm und ein Quartett bei 1.3 ppm). Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungsmuster der im aromatischen Bereich auftretenden Signale sind typisch für die jeweiligen Benzoxazolyl- bzw. Thiazolylsubstituenten. Das Fehlen einer Resonanz für eine Methingruppe in den NMR-Spektren und das stattdessen beobachtete breite Singulett bei $\delta = 13.2\text{--}13.5$, welches beim Austausch mit D_2O verschwindet, sind eindeutige Beweise für das Vorliegen der Chelatstrukturen **A**, **B**, wie es in Abbildung 37 (S. 91) veranschaulicht wird.

In den ^{13}C -NMR-Spektren von **196** sind lediglich die Signale des Phenylsubstituenten sowie die aliphatischen Teilstrukturen deutlich zu sehen. Die anderen Signale sind so verbreitert, dass man sie kaum von den Rauschsignalen unterscheiden kann. Dies deutet erneut auf das Vorhandensein eines Tautomerengleichgewichts hin.^[177]

Die EI-Massenspektren liefern die gesuchten $[\text{M}^+]$ -Peaks und es konnte jeweils eine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

Es gelang uns, vom Pyrimidin **196d** Kristalle zu züchten, mit denen eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt wurde. Sie bestätigt die von uns vorgeschlagene Struktur (Abb. 34).

Wie aus der Röntgenstruktur in Abbildung 36 hervorgeht, liegt das C(5) Atom in einer flachen trigonalen Konfiguration vor, was an drei Bindungswinkeln [C(4)-C(5)-C(7) 122.1(3); C(4)-C(5)-C(6) 123.1(3); C(6)-C(5)-C(7) 114.5 (3)] zu erkennen ist, die in der Summe 360° ergeben. Dies weist auf den sp^2 -Charakter von C(5) hin. Darüber hinaus ist das Fragment N(2)-C(4)-C(5)-C(7)-N(4) beinahe planar. Dies kommt auch in den Torsionswinkeln von [N(2)-C(4)-C(5)-C(7)] $5.2(5)^\circ$ und [C(4)-C(5)-C(7)-N(4)] $3.1(6)^\circ$ zum Ausdruck.

Aus der Differenzfourieranalyse geht hervor, dass das Wasserstoffatom in diesem Fragment fehlgeordnet zwischen den N(2) und N(4) Stickstoffatomen liegt. Somit kann keine Aussage über die bevorzugte tautomere Form getroffen werden (Abb.37).

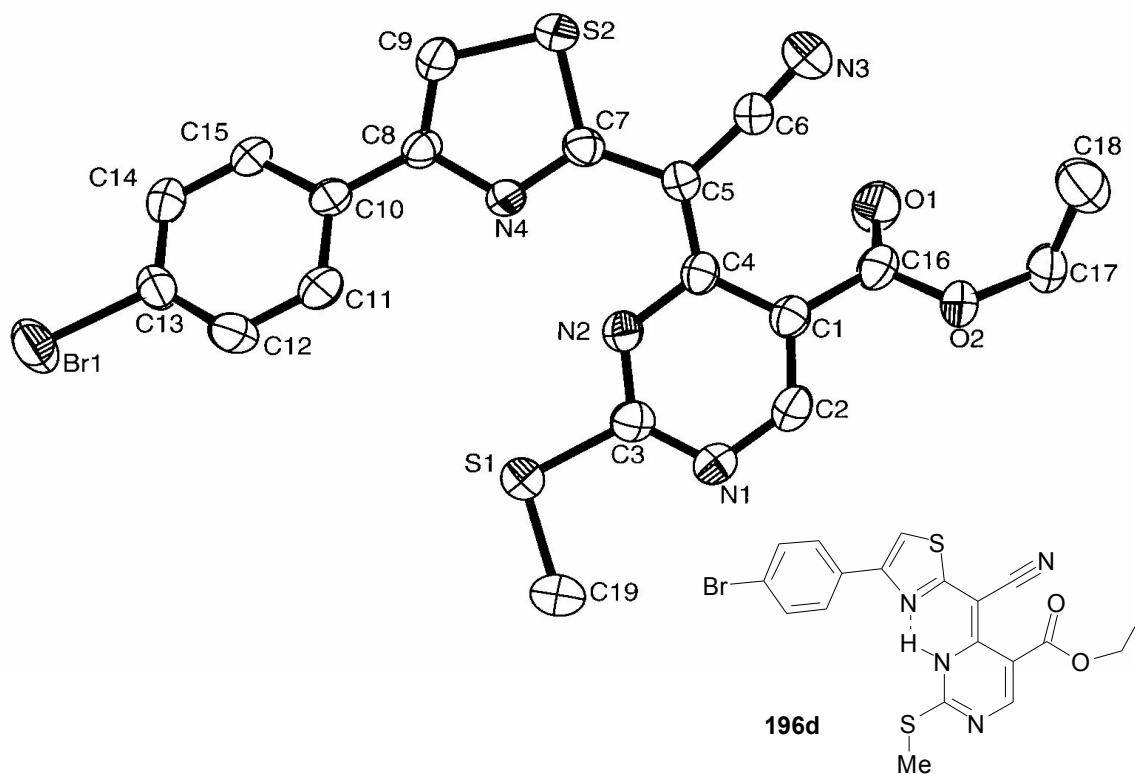


Abb. 36: Röntgenstrukturanalyse von 4-[4-(4-Bromphenyl)-thiazol-2-yl]-cyanomethyl-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196d**). Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der IUPAC Nomenklatur.

Anhand unserer NMR- und IR-spektroskopischen Daten sowie der Röntgenstrukturanalyse kann lediglich festgestellt werden, dass ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Formen **A** und **B** vorliegt.

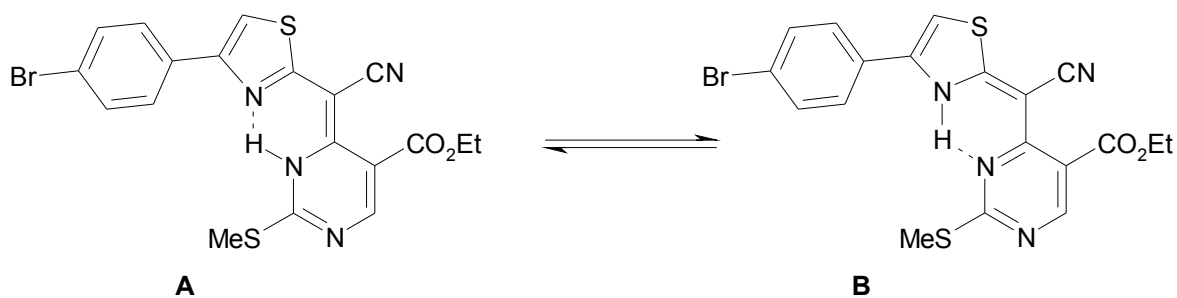
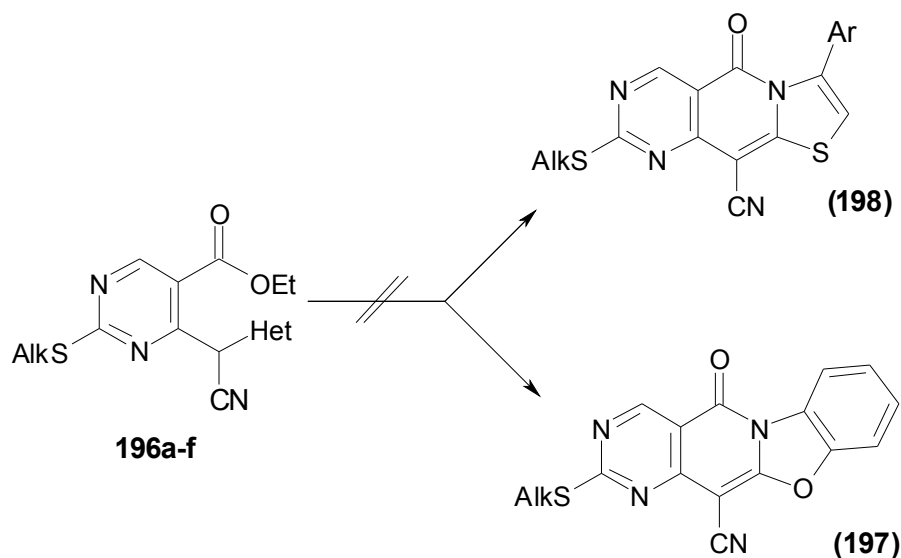


Abb. 37: Prototrope Tautomerie bei **196d**.

Im Gegensatz zu der Nitrilen **96a,b,d,k**, deren Zwischenprodukte **195** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen rasch cyclisierten, gehen also die Benzoxazolyl- bzw. die 4-substituierte Thiazolyl-derivate **196** keine Cyclisierung ein. Somit gibt es bestimmte Faktoren die eine intramolekulare Acylierung der Substanzen **196** verhindern. In Analogie zur intramolekularen Hetarylierung, die im Kapitel II.1.5 diskutiert wurde, könnten auch hier sowohl die Basizität der heterocyclischen Substituenten, als auch deren strukturelle Besonderheiten den Cyclisierungsverlauf beeinflussen.

Vergleicht man das Benzoxazol-2-yl-acetonitril **96h**, welches am wenigsten basisch ist (s. Tab. 3, S. 44), mit den strukturell verwandten Benzazol-2-yl-acetonitrilen **96a,b,d**, deren Cyclisierungsprodukte leicht darstellbar sind, so sieht man deutlich, dass ausschließlich die niedrige Basizität des Benzoxazols die Cyclisierung von **196a** zu **197** erschwert.

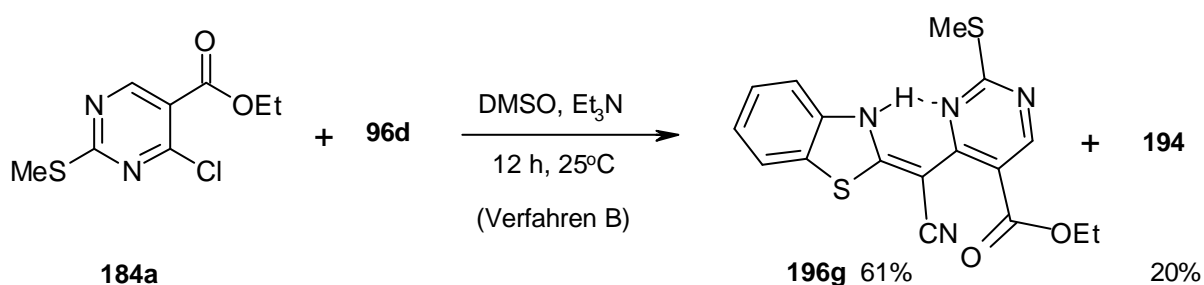


Berücksichtigt man den unbedeutenden Unterschied der Basizität zwischen den Benzothiazol und Alkyl- bzw. Arylthiazolen (s. Tab. 3, S. 44), so ist die sterische Umgebung des Ringstickstoffatoms der Grund für die unterschiedliche Reaktivität von **96d** und **96l,m,n** in der untersuchten Reaktion. Zweifellos schirmt nicht nur die voluminöse *tert*-Butylgruppierung (Verbindung **96l**), sondern auch ein Aryl-Substituent (Verbindung **96m,n**) das Thiazolstickstoffatom wesentlich stärker sterisch ab als das Wasserstoffatom in 4-Position des Benzothiazolringes (Verbindung **96d**).

Dies ist das erste Beispiel, in dem Substanzen vom Typ **196** in Umsetzungen von Hetaryl-2-acetonitrilen **96** mit 2-Halogen(het)arylcarbonsäure-estern **I** (Abb. 32) isoliert werden konnten. Bisher sind die kondensierten Ringsysteme **183** die einzigen Reaktionsprodukte, die in derartigen Umsetzungen isoliert wurden^[160-165].

Das unerwartete Ergebnis der Synthese der nicht-cyclischen Substanzen **196** regte uns zur Darstellung von Derivaten der anderen Heterocyclen **96a,b,d,k** an. Da die Umsetzungen im Falle von **96a,b,d,k** mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid nur zu den cyclischen Substanzen **192-194** führten, wurde unter schonenden Bedingungen mit Triethylamin als Base gearbeitet. Dazu wurde das entsprechende Hetaryl-2-acetonitril **96** zusammen mit 4-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**184a**) in abs. Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin versetzt (Verfahren B).

Die Reaktionsmischungen wurden jeweils 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Allerdings wurde im Falle der Benzimidazol- **96a,b** und Pyridinderivate **96k** lediglich die Bildung der bereits beschriebenen Pyridopyrimidine **192** bzw. **79** beobachtet. Das Benzothiazol-2-yl-acetonitril (**96d**) ließ sich unter diesen Bedingungen jedoch zu zwei Produkten umsetzen. Nach Entfernen des schwer löslichen cyclischen Produktes **194**, gelang die Isolierung von 4-(Benzothiazol-2-yl)-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196g**) in 61% Ausbeute.



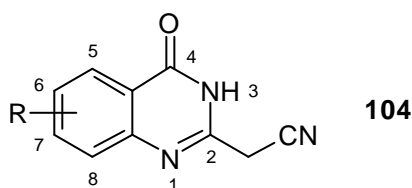
Das isolierte Produkt zeigt im Massenspektrum den gesuchten Molekülpeak von $m/z = 370$ und es konnte eine Elementaranalyse erhalten werden, welche die erwartete Zusammensetzung bestätigt. Im IR-Spektrum dieser Verbindung tritt neben der charakteristischen (C≡N) Schwingungsbande bei 2198 cm^{-1} eine (C=O)-Bande für einen Ester bei 1723 cm^{-1} auf. Im ^1H -NMR-Spektrum von **196g** sind alle erwarteten Resonanzsignale zu beobachten.

Somit werden die Zwischenprodukte **195** durch einen nucleophilen Angriff an der 4-Position des Pyrimidinrings gebildet (s. Abb. 34). Die Benzimidazol- und Pyridinderivate **72** gehen unmittelbar die intramolekulare Acylierung ein und können daher nicht isoliert werden. Für die anderen Heterocyclen hat sich die intramolekulare Acylierung als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt erwiesen. Die im Vergleich zu den Benzimidazol- und Pyridinderivaten **72** niedrigere Reaktivität des Benzothiazolderivats **196g** lässt sich durch die deutlich geringere Basenstärke (um 10^3 - 10^4) erklären.

Es stellte sich heraus, dass sich schonende Reaktionsbedingungen (DMSO, Et_3N , Raumtemperatur) für die Darstellung von Substanzen **196a-f** besonders bewähren. Dabei gelang es uns, die Bildung von Nebenprodukten zu reduzieren sowie die Isolierungsprozedur zu vereinfachen und damit die Ausbeute zu maximieren.

Der Reaktionsverlauf wurde offenbar auch hier durch die Basizität und die sterischen Besonderheiten der heterocyclischen Substituenten kontrolliert. Daher ist es interessant, den Einfluss dieser Faktoren zu vergleichen.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde erneut auf die 2-(4-Oxo-1,4-dihydro-2-chinazolinyl)acetonitrile **104** als wertvolle Modellverbindungen zurückgegriffen. Wie im Kapitel II.1.5.1 (S. 47) bereits beschrieben, sind im Chinazolinonring zwei nicht-äquivalente Ringstickstoffatome vorhanden. Das N-1 Stickstoffatom ist sterisch stärker abgeschirmt, hat aber trotzdem eine höhere Basizität als N-3.

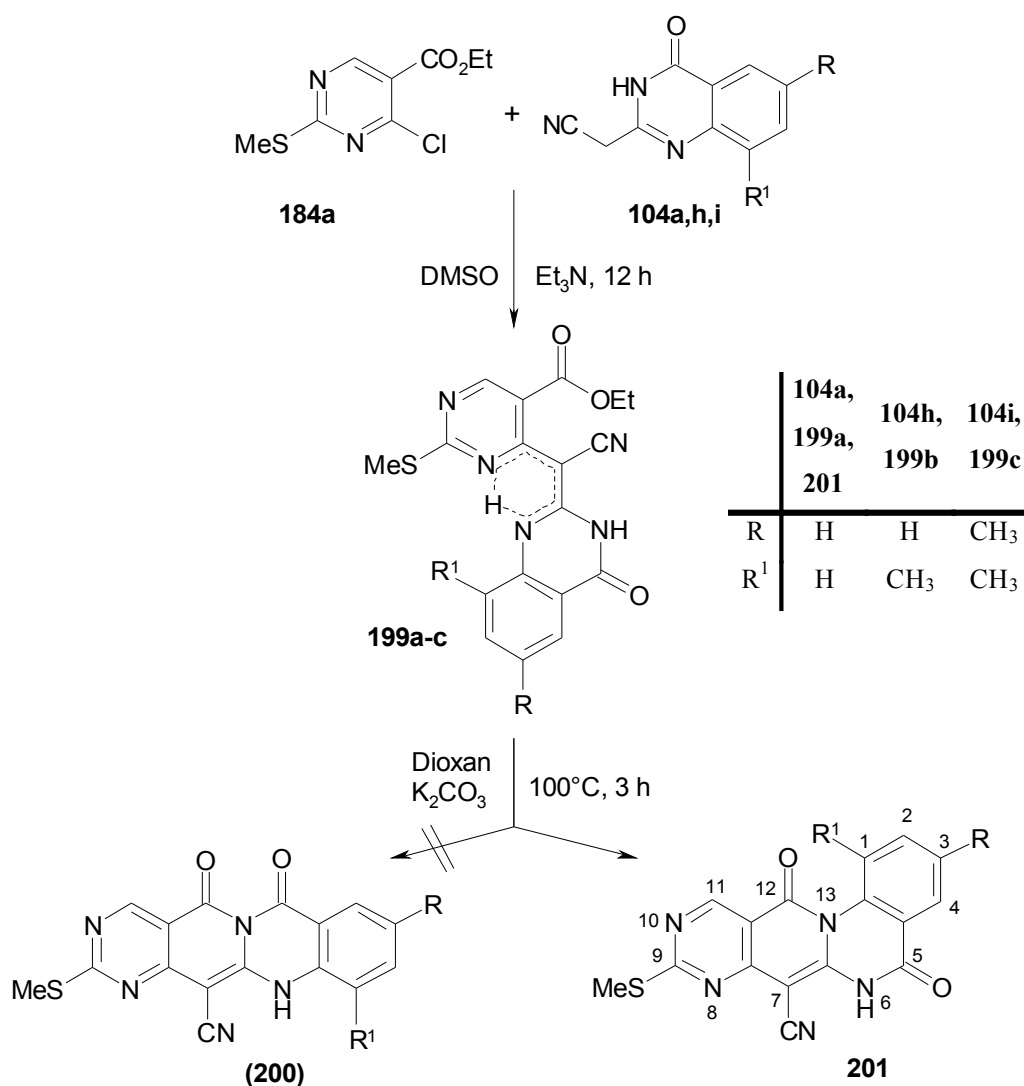


Erfolgt die intramolekulare Cyclisierung an N-1, so ist die untersuchte Reaktion durch die Basizität kontrolliert. Falls sie am sterisch weniger gehinderten N-3 des Chinazolinonrings verläuft, dann wird die intramolekulare Acylierung durch sterische Faktoren kontrolliert, wie es bei der intramolekularen Hetarylierung (Kapitel II.1.5.1, S. 48) beobachtet wurde.

Setzt man den Ester **184a** mit den Nitrilen **104a,h,i** und Kaliumcarbonat als Base in Dimethylformamid bei Siedetemperatur um, so zeigt sich nach einer Stunde eine

vollständige Umsetzung der Edukte. Allerdings ließen sich aus dem entstandenen komplexen Reaktionsgemisch keine charakterisierbaren Produkte isolieren. Versuche, die Umsetzungen in Gegenwart von hochsiedenden organischen Basen (Dimethylanilin bzw. Tripropylamin) in siedendem Dimethylformamid durchzuführen, scheiterten. Es konnten jeweils nur teerartige Rückstände erhalten werden. Deswegen entschieden wir uns für eine schrittweise Reaktionsführung, die zum erwünschten Ergebnis führte.

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen des Esters **184a** und der Chinazolinone **104a,h,i** in Gegenwart von Triethylamin in Dimethylsulfoxid konnten nach 12 h bei Raumtemperatur jeweils die erwartete Produkte **199a-c** in ausgezeichneten Ausbeuten isoliert werden.



Die Struktur der dargestellten 4-[(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-cyanomethyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**199a-c**) wurde mit Hilfe der Massenspektrometrie, der IR- und NMR-Spektroskopie sowie einer Elementaranalyse gesichert.

Durch vierstündiges Erhitzen einer Lösung von **199a** mit Kaliumcarbonat in Dioxan, konnte nach Aufarbeitung in 81% Ausbeute das bisher unbekannte 3-Methylmercapto-5-cyano-pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]chinazolin-7,13-dion (**201**) als farbloser Feststoff isoliert werden. Das isomere Produkt **200** wurde nicht gefunden.

Im Falle der Verbindungen **199b,c** konnte trotz längerem Erhitzen, dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung beobachtet werden. Das jeweils eingesetzte Edukt wurde nach Aufarbeitung unverändert zurückgewonnen. Offenbar sind die durch die Methylgruppe ($R^2 = CH_3$) in C-8 Position des Chinazolinonrings entstehenden sterischen Hinderungen stark genug, um die intramolekulare Acylierung zu verhindern. Gleichzeitig findet die Ringschlussreaktion an N-3 Position auch nicht statt.

Unter Zuhilfenahme von 1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie wurde die angulare Struktur der dargestellten Verbindung **201** aufgeklärt. Im 1H -NMR-Spektrum von **201** sind drei Tieffeldresonanzsignale bei $\delta = 9.31$ (Singulett), bei $\delta = 9.12$ (Dublett) und $\delta = 8.54$ (Dublett) zu sehen, welche jeweils H-1, H-11 und H-8 des Ringsystems zugeordnet werden können (Abb. 38). Auffällig ist der Unterschied von $\Delta\delta = 1.33$ ppm in den chemischen Verschiebungen des H-11 Protons des Ringsystems **201** und dem H-8 Proton des Chinazolinonrings im Edukt **199a**. Eine derartig starke Entschirmung könnte durch die in unmittelbare Nachbarschaft liegende C=O-Gruppe erzeugt werden. Dies deutet offensichtlich auf eine angulare Struktur der Verbindung **201** hin. Würde die Verbindung **77** mit linearer Struktur gebildet, würden sich die chemischen Verschiebungen der Protonen in der Chinazolinon-Einheit gegenüber denen in der Ausgangsverbindung **199a** lediglich geringfügig ändern.

Die erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die von uns untersuchte intramolekulare Acylierung in erster Linie durch sterische Faktoren kontrolliert wird.

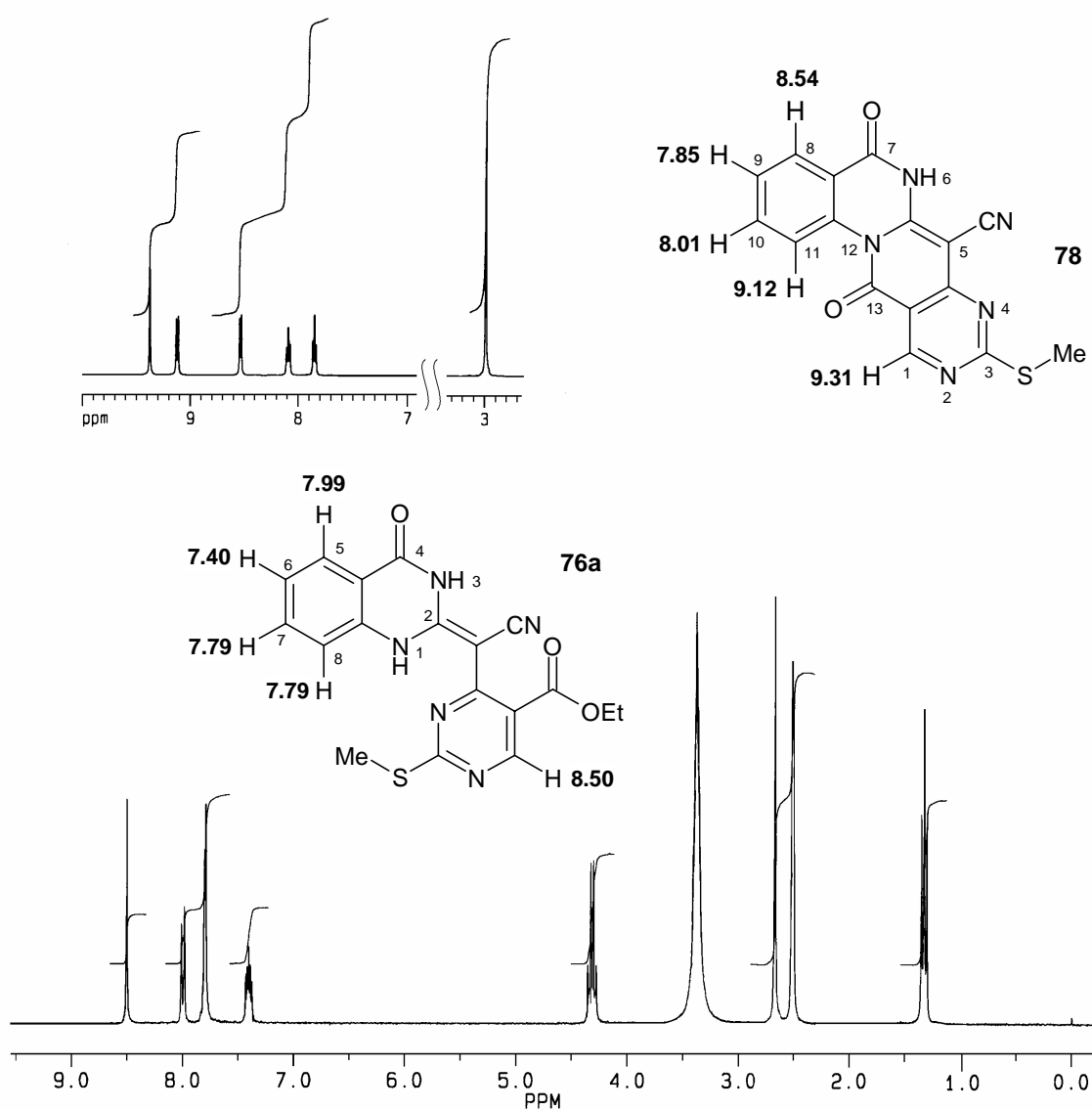
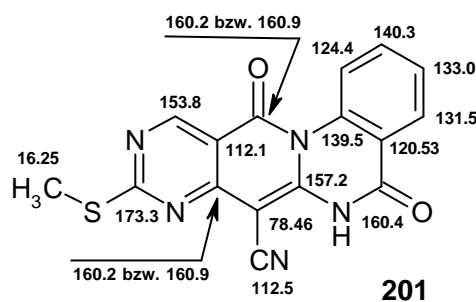
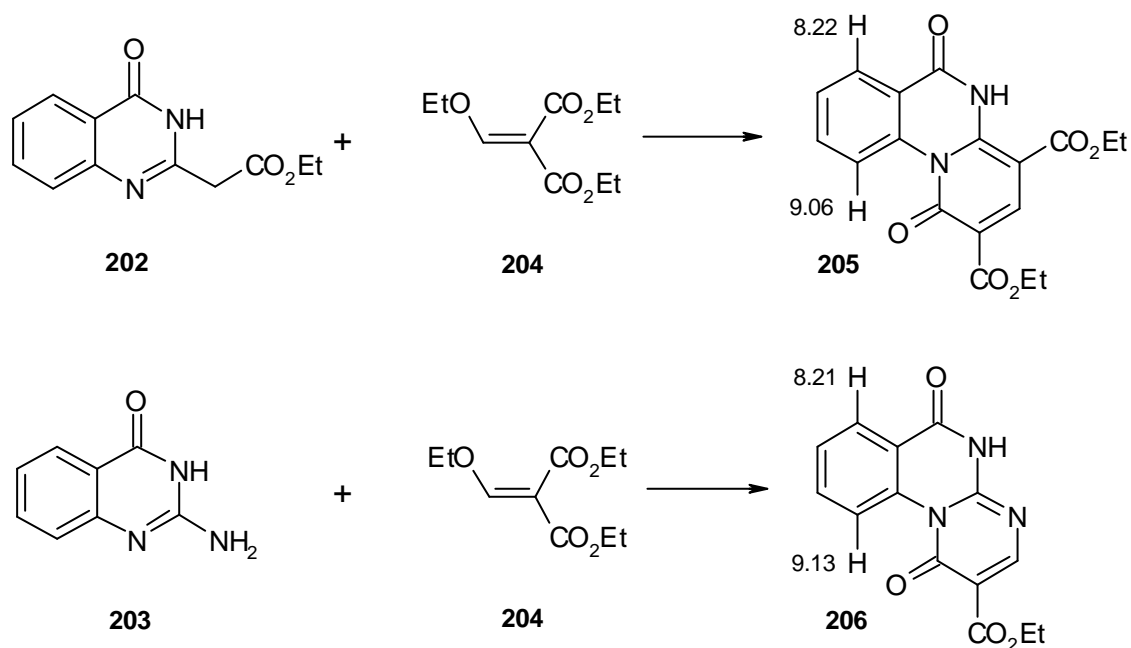


Abb. 38: ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz) von **199a** und Ausschnitte aus dem 500MHz-¹H-NMR-Spektrum von **201**.

Die Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale der Verbindung **201** wurde unter Zuhilfenahme zweidimensionaler COSY, HSQC, HMBC und NOESY-Experimente getroffen.



Auch Deady ^[178] konnte bei seinen Untersuchungen zur Umsetzung von 2-(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-essigsäure-ethylester (**202**) bzw. 2-Amino-3,4-dihydro-chinazolin-4-on (**203**) mit 2-Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester (**204**) feststellen, dass die intramolekulare Acylierung immer am N-1 Stickstoffatom des Chinazolinonrings erfolgt. Dabei erhielt er ebenfalls Produkte **205**, **206** von angularer Struktur.



In Analogie zu unseren Ergebnissen beobachtete Dedy, dass die chemischen Verschiebungen der in der Nachbarschaft zu Carbonylgruppe liegenden Protonen am meisten ins Tieffeld verschoben waren. Dabei erzeugt das H-10 Proton ein Signal bei 9.06 ppm (Verbindung **205**) und bei 9.13 ppm im Falle von **206**. Bemerkenswert ist, dass diese Werte mit unseren Resultaten nahezu vollständig übereinstimmen (vgl. Abb.38).

Fasst man die Resultate aus den beschriebenen Ergebnissen zusammen, so lässt sich folgendes festhalten:

- Die 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a,b** erwiesen sich, wie erwartet, als reaktiver gegenüber Nucleophilen, als der 5-Chloro-2-methylsulfonyl-4-pyrimidincarbonsäure-ethylester **172**. Durch die Umsetzung von **184a** mit Acetonitrilen **96a,b,d,k** gelang die Darstellung erster Vertreter der bisher unbekannten Heterocyclenklasse der Pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]chinazoline **201**, Pyrimido[5,4-c]chinolizine **193**, des Pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]benzimidazols **192** und der Pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[2,1-b]benzothiazole **194**.
- Unter den angewandten Reaktionsbedingungen entstehen bei der Umsetzung von **184a,b** mit Nitrilen **96h,l,m,n** die nicht-cyclischen Produkte **196**. Damit wurden erstmals die Zwischenprodukte in den Umsetzungen von Hetaryl-2-acetonitrilen mit 2-Halogen(het)arylcarbonsäure-estern isoliert.
- Für diese Ringschlussreaktion konnte gezeigt werden, dass der Cyclisierungsvorgang sowohl von der Basizität als auch von der sterischen Umgebung des Ringstickstoffatoms des heterocyclischen Substituenten beeinflusst wird.
- Der Cyclisierungsverlauf im Falle von **199a** (regioselektiver Angriff an N-1) weist darauf hin, dass die von uns untersuchte intramolekulare Acylierung in erster Linie durch die Basizität des verwendeten Heterocyclus kontrolliert wird.

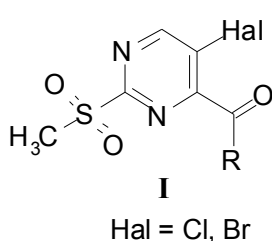
III Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über nucleophile Substitutionen an 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurederivaten sowie an 4-Halogen-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern berichtet.

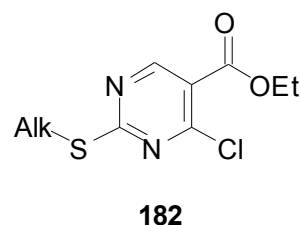
Aufgrund der geringen Reaktivität von 5-Halogenpyrimidinen in nucleophilen Substitutionsreaktionen wurden diese Verbindungen sehr selten in organischen Synthesen genutzt. Deswegen soll die C-5 Stellung im Pyrimidinring so aktiviert werden, dass 5-Halogenpyrimidine im Sinne einer S_N^{ipso} -Reaktion leicht reagieren können. Die C-5 Position ist in den Verbindungen **I** durch eine *ortho*-ständige Carbonyleinheit und die *para*-angeordnete Methylsulfonylgruppe aktiviert.

Ziel der Arbeit war es, das synthetische Potenzial von 5-Halogenpyrimidinen **I** in nucleophilen Substitutionsreaktionen zu untersuchen und anhand der beobachteten Reaktivität gegenüber Nucleophilen Aussagen über die Regioselektivität dieser Reaktionen treffen zu können. Weiterhin sollte die Reaktivität der aktivierten 4-Chlorpyrimidine **182** mit der der Verbindungen **I** verglichen werden.

Es sollte überprüft werden, ob die 5-Halogenpyrimidine **I** sowie Verbindungen **182** als Synthesebausteine zur Herstellung mehrkerniger heterocyclischer Systeme verwendet werden können.

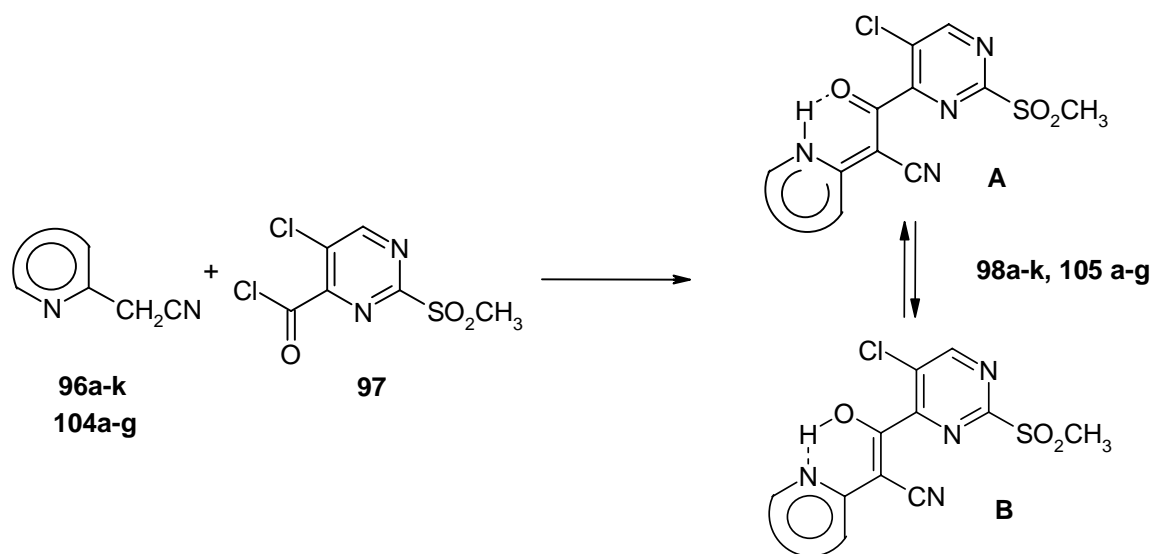


97	R = Cl
92	R = OH
98	R = CH(CN)Het
162	R = NHR
172	R = OEt

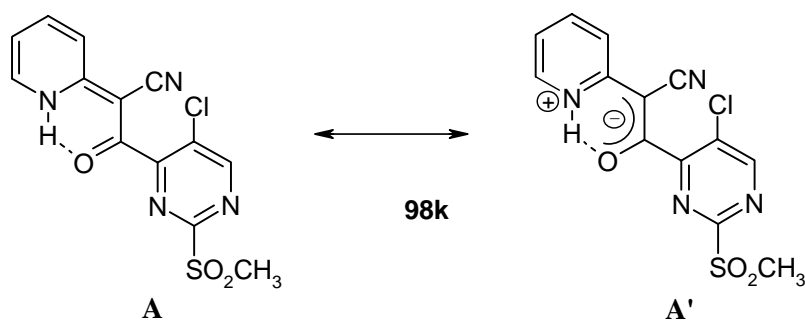


Nucleophile Substitutionen an 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurederivaten

Durch die Umsetzung von 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) mit Hetaryl-2-acetonitrilen **96a-k**, **104a-g** sind die 2-[5-Chloro-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile **98a-k** und **106a-g** in guten Ausbeuten (64-97%) zugänglich.

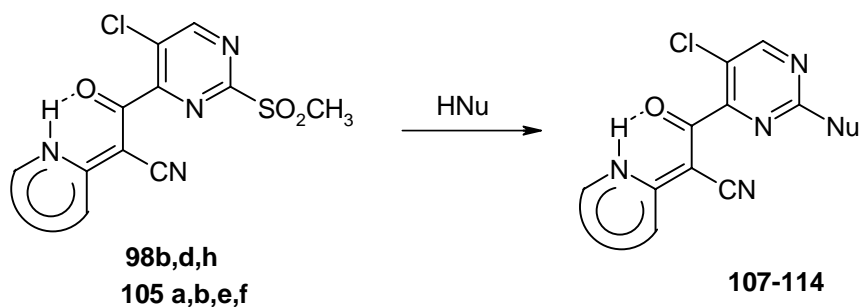


Das vorliegende Tautomerengleichgewicht von **98** und **105** wurde IR- und NMR-spektroskopisch untersucht. Zusammen mit der Röntgenstrukturanalyse des Pyridinderivates **98k** wurde festgestellt, dass **98k** sowohl in Lösung als auch im festen Zustand bevorzugt in den mesomeren Formen **A** bzw. **A'** vorliegt.



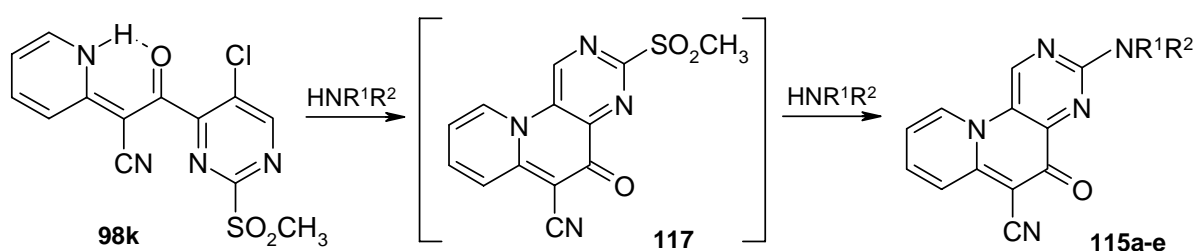
Die bevorzugte Form für andere Verbindungen **98** und **105** konnte durch spektroskopische Untersuchungen nicht eindeutig bestimmt werden.

Im Pyrimidinring von **98a-k** und **105a-g** sind zwei Abgangsgruppen vorhanden: das Chloratom in der C-5- und die Methylsulfonylgruppe in der C-2-Position des Ringes. Eine nucleophile Substitution kann theoretisch an beiden Positionen ablaufen. Bei der Umsetzungen der Pyrimidine **98b,d,h** und **105a,b,e,f** mit N- und S-Nucleophilen wurde festgestellt, dass die Substitution regioselektiv am C-2 des Pyrimidinringes stattfindet.



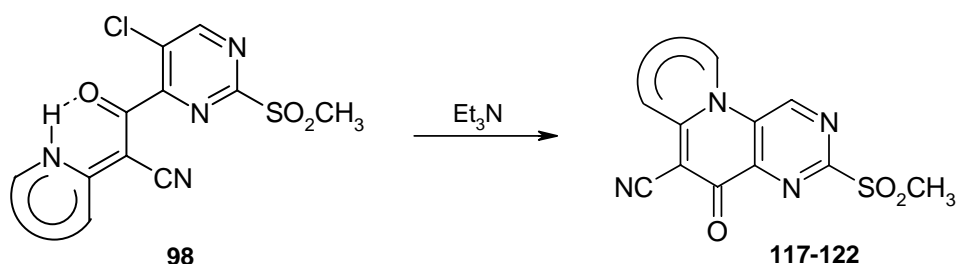
Die hier vorgestellte Umsetzung stellt eine präparativ einfache Vorschrift zur Synthese der neuen Pyrimidine **107-114** dar.

Die Umsetzungen von **98k** mit Aminen lieferte überraschenderweise die Pyrimido[4,5-c]chinazoline **115**. Dabei reagiert das durch den intramolekularen nucleophilen Angriff an C-5 Stellung entstandene Zwischenprodukt **117** mit einem zweiten Äquivalent Amin zu **115**.



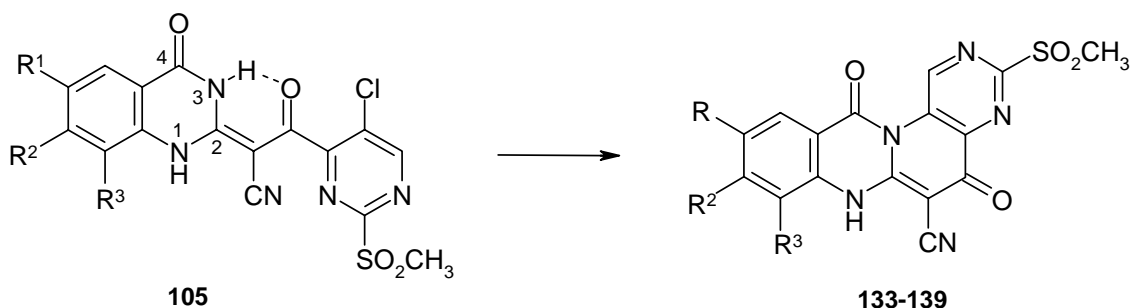
Demzufolge findet zuerst ein nucleophiler Angriff am C-5 und dann an der C-2 Stellung des Pyrimidinringes statt. Dies zeigt ein höchst ungewöhnliches Reaktivitätsprofil, ein bisher noch nie beobachteter Reaktionsablauf in der Pyrimidinchemie.

Im Molekül von **98** ist, neben den zwei elektrophilen Zentren an C-5- und C-2 des Pyrimidinringes, auch ein internes nucleophiles Zentrum (das Stickstoffatom des heterocyclischen Substituenten) vorhanden. Durch Erhitzen von **98** in Dioxan mit Triethylamin gelang die intramolekulare nucleophile Substitution in der 5-Position des Pyrimidinringes, was zur Bildung der kondensierten Pyridopyrimidine **117-122** führt. Damit gelang die Synthese von Benz[4',5']-[1,3]thiazolo- **120**, **121** bzw. Benz[4',5']-[1,3]oxazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-*d*]pyrimidinen **122** als erste Vertreter einer neuen heterocyclischen Verbindungsklasse.



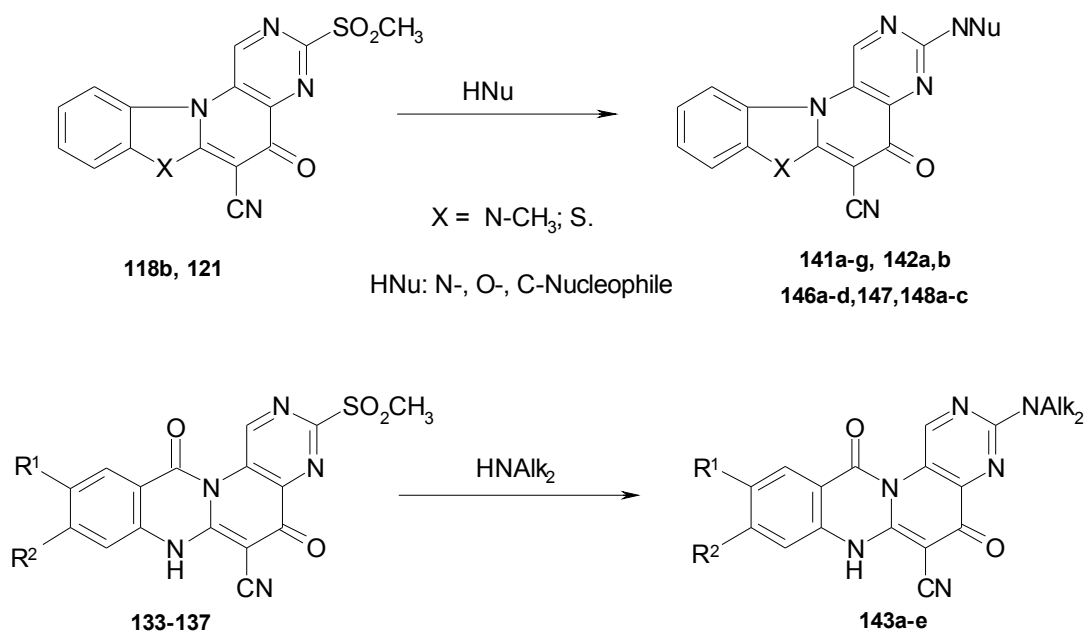
Alle Versuche, einen intramolekularen Ringschluss bei den Chinolin- **98j** bzw. 4-Arylthiazolylderivaten **98g** zu erreichen, schlugen fehl.

Im Falle der Chinazolinonderivate **105** erfolgt die Cyclisierung jedoch ausschließlich am sterisch weniger gehindertem Stickstoffatom N-3 unter Bildung der bisher unbekannten 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,2-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-6-carbonitrile **133-139**. Zusammen mit einer Röntgenstrukturanalyse von **133a** und NMR-Experimenten wurde die Struktur den dargestellten Verbindungen eindeutig gesichert.

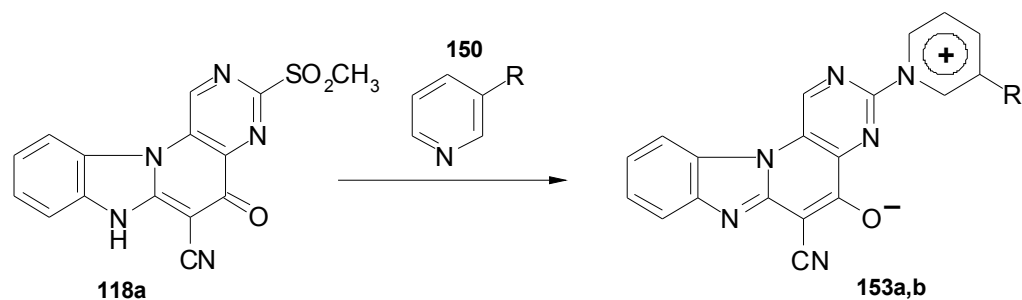


Für diese intramolekulare Cyclisierung konnte gezeigt werden, dass der Cyclisierungsvorgang in erster Linie durch sterische Eigenschaften des heterocyclischen Substituenten kontrolliert wird.

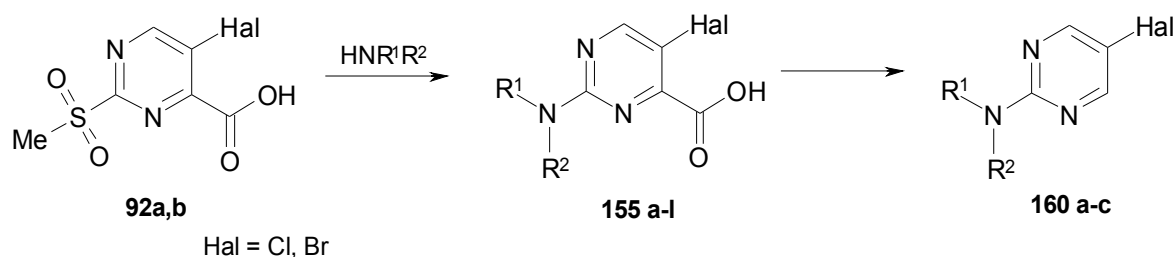
Durch die Umsetzung der Sulfone **118b**, **121** und **133-137** mit verschiedenen N-, O-, C-Nucleophilen wurde eine große Zahl von Pyridopyrimidinen **141-148** dargestellt.



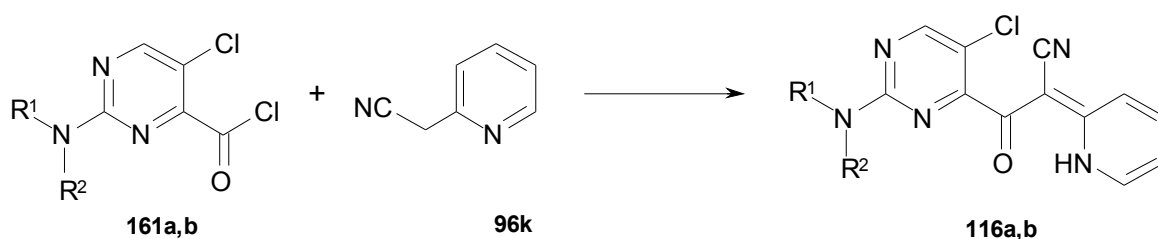
Ausgehend von **118a** gelang die Darstellung der bisher unbekannten Betaine **153**.



Anschließend wurde das Reaktionsverhalten der 5-Halogen-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure **92** gegenüber Aminen studiert. Auch hier wurde der regioselektive Austausch der Methylsulfonylgruppe beobachtet. Dabei gelang die Darstellung der in der Literatur bisher nicht beschriebenen Aminocarbonsäuren **155a-l**, die beim Erhitzen leicht eine Decarboxylierung eingehen. Dies führt zu den 2-Amino-5-halogenpyrimidinen **160**.



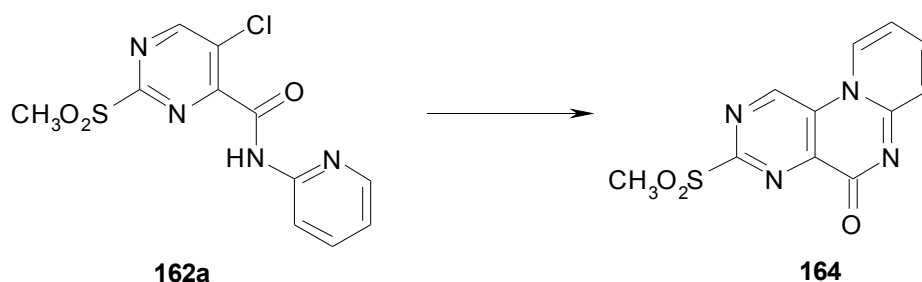
Durch Umsetzung der Säurechloride **161** mit **96k** gelang erstmals die Darstellung der 2-[2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitrile **116**. Ein alternativer Weg – die Umsetzungen des Acylderivates **98k** mit Aminen ergibt ausschließlich die cyclischen Produkte **115**.



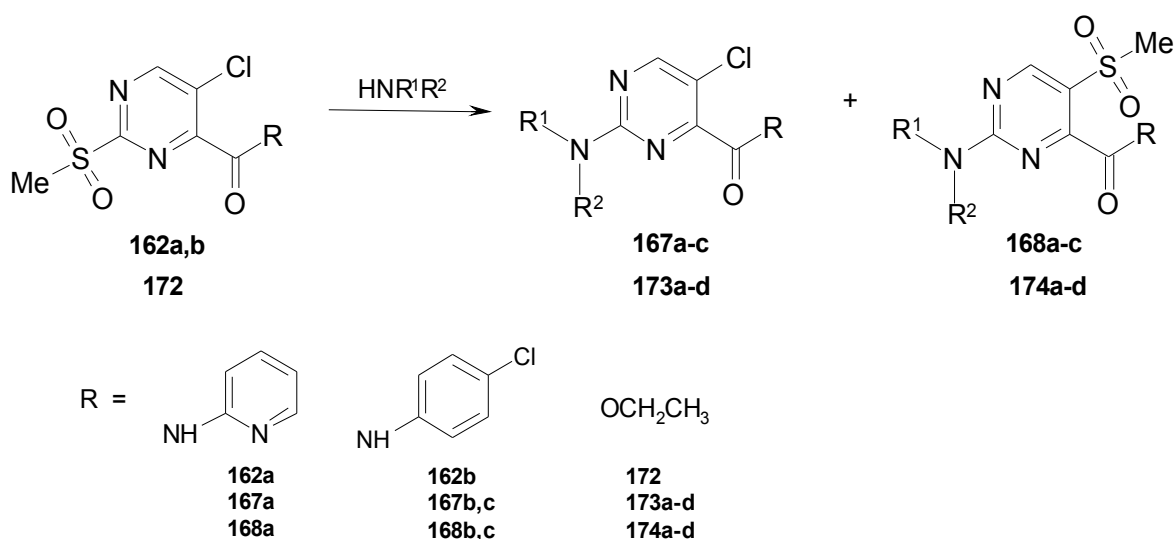
Alle bisher von uns untersuchten Pyrimidinderivate **98** und **92** reagieren in Gegenwart eines Nucleophils bzw. einer Base in der anionischen Form. Demzufolge wird die C-5 Position lediglich durch die Methylsulfonylgruppe aktiviert.

Daher wurde untersucht, ob durch die Einführung eines Akzeptorsubstituenten, welcher im basischen Medium seine elektronziehenden Eigenschaften beibehält, die Reaktivität der 5-Halogenpyrimidine erhöht werden kann.

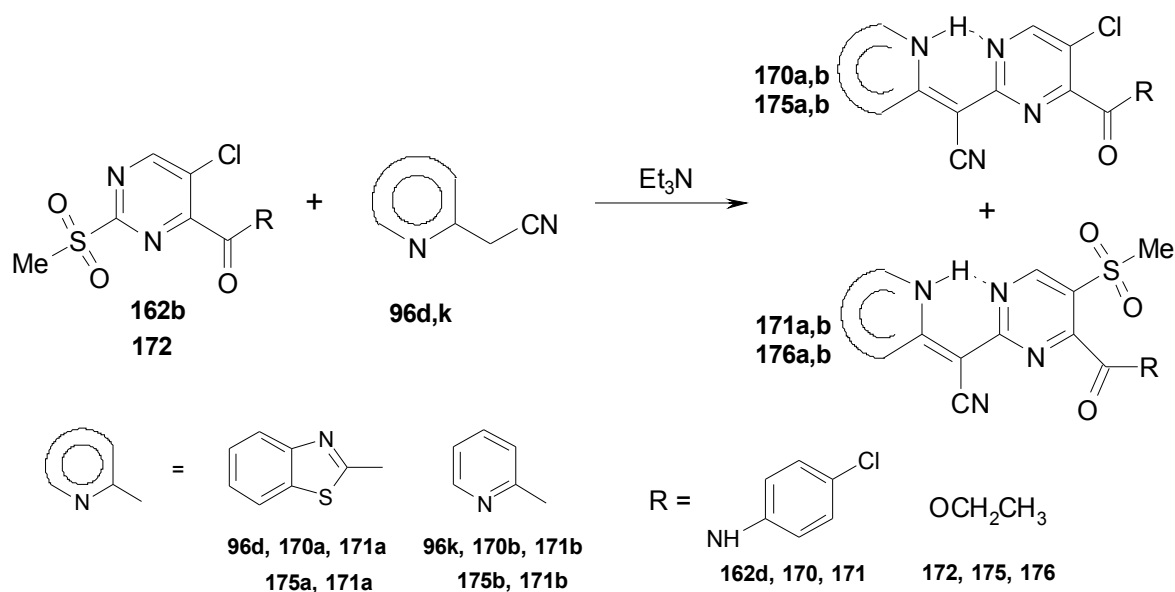
Dafür wurden zunächst die Carbonsäureamide **162** dargestellt, die auch eine intramolekulare Hetarylierung eingehen können. Durch Variation der Reaktionsbedingungen gelang die Darstellung des cyclischen Produktes **164** lediglich beim Pyridinderivat **162a** in geringen Ausbeuten.



Im Gegensatz zu den Verbindungen **98** und **92** lieferten die Umsetzungen der Amide **162** bzw. der Ester **172** mit Aminen jeweils zwei Produkte. Neben den Substitutionsprodukten **167** bzw. **173** wurden in allen Fällen die unerwarteten 5-Methylsulfonylderivate **168**, **174** isoliert. Bei einigen Umsetzungen wurden diese Sulfonylderivate sogar als Hauptprodukte gebildet. Durch eine Röntgenstrukturanalyse von **168a** sowie zweidimensionale NMR-Experimente konnte die Struktur der dargestellten Verbindungen abgesichert werden.

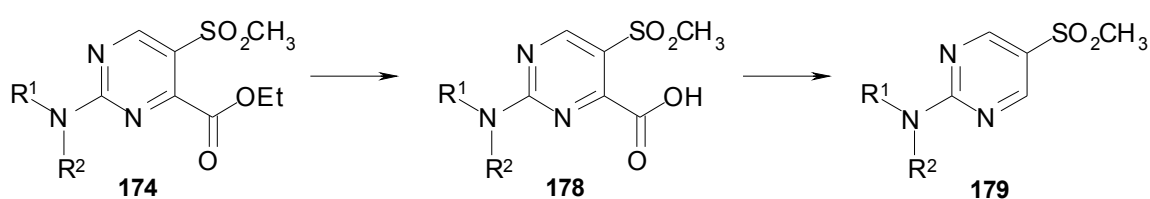


Wie bei den Reaktionen mit Aminen gelang die Isolierung der zwei Produkte auch bei den Umsetzungen von **162** und **172** mit den Acetonitrilen **96**. Die dargestellten Pyrimidinderivate **170**, **171**, **175**, **176** wurden vollständig charakterisiert.

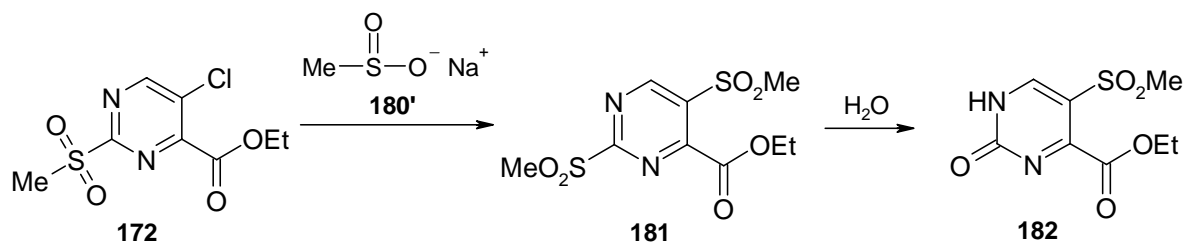


Die Bildung der unerwarteten 5-Methylsulfonylpyrimidine ist somit ein allgemeiner Vorgang in den Reaktionen von **162** und **172** mit Nucleophilen.

Eine vorsichtige Hydrolyse der Ester **174** mit Natriumcarbonat in wässrigem Methanol führt zur Bildung der 2-Amino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäuren **178**. Ungeachtet der einfachen Struktur der dargestellten Verbindungen sind **178** die ersten Vertreter der in der Literatur bisher nicht beschriebenen Pyrimidin-4-carbonsäure. Eine thermische Decarboxylierung von **178** ergibt die Sulfone **179**.



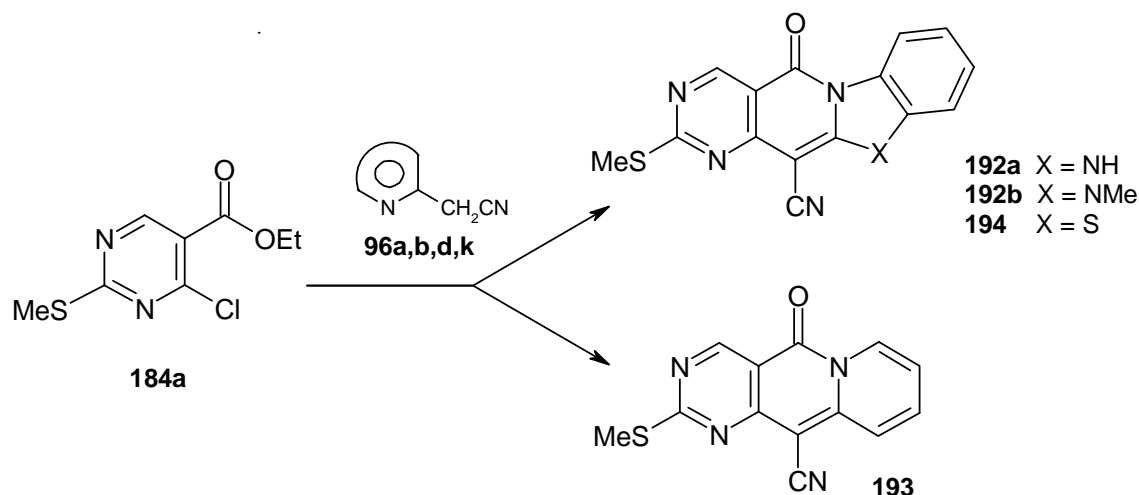
Durch die Verwendung des in der 2-Position ^{13}C -markierten Esters **172*** konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung von **172** zu **174** ohne Umlagerung des Pyrimidinringes verläuft. Für die Bildung der 5-Methylsulfonylderivate wurde ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der sich auf das *in situ* entstehende Disulfon **181** stützt (Abb. 31). Zum Beweis wurde eine Umsetzung des Esters **172** mit Natrium-methansulfonat (**180'**) durchgeführt. Dabei gelang die Isolierung lediglich des Pyrimidons **182**, welches nur durch Hydrolyse des Disulfons **181** gebildet werden konnte.



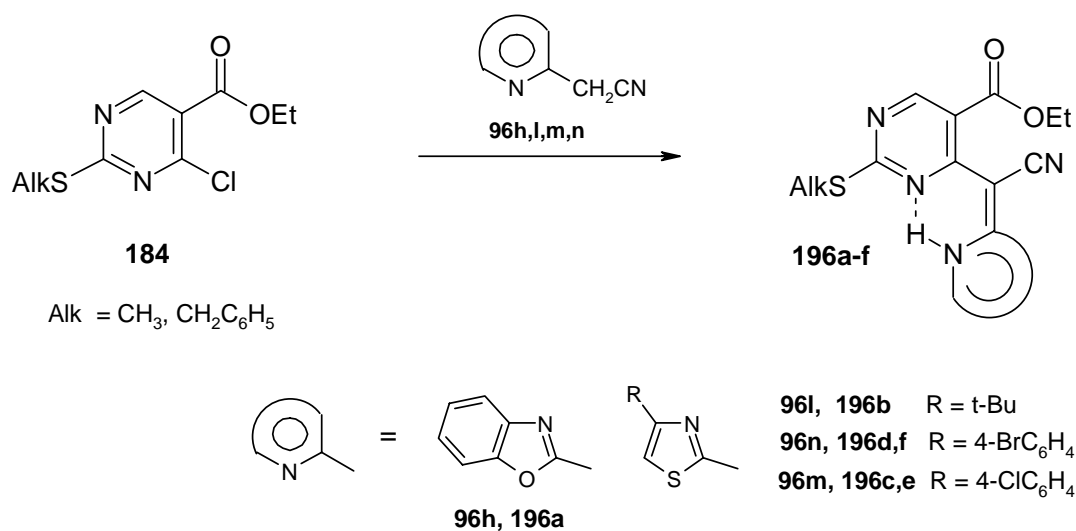
Nucleophile Substitutionen an 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern **184**

Da der Ester **184** das Chloratom an der aktivierten C-4 Position besitzt, wird ein nucleophiler Angriff am Pyrimidinring erleichtert. Dadurch lassen sich die möglichen Konkurrenzreaktionen beinahe vollständig ausschließen.

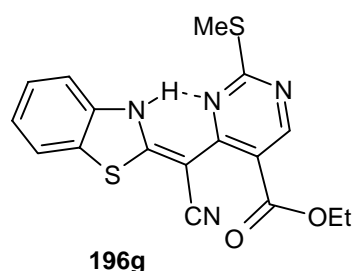
Durch die Umsetzung von **184a** mit den Acetonitrilen **96a,b,d,k** gelang die Darstellung erster Vertreter der bisher unbekannten Heterocyclenklasse der Pyrimido[5,4-c]chinolizine **193**, Pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]benzimidazole **192** und der Pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[2,1-b]benzothiazole **194** in guten Ausbeuten.



Entgegen den Erwartungen entstehen bei den Umsetzungen von **184** mit den Nitrilen **96h,l,m,n** die 4-[(Hetaryl-2)-cyanomethyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **196a-f**. Anhand der IR- und NMR-spektroskopischen Daten sowie einer Röntgenstrukturanalyse von **196d** wurde die Struktur aller erhaltenen Produkte gesichert.



Durch die Variation der Reaktionsbedingungen gelang die Herstellung des 4-(Benzothiazol-2-yl)-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196g**) in 61% Ausbeute.

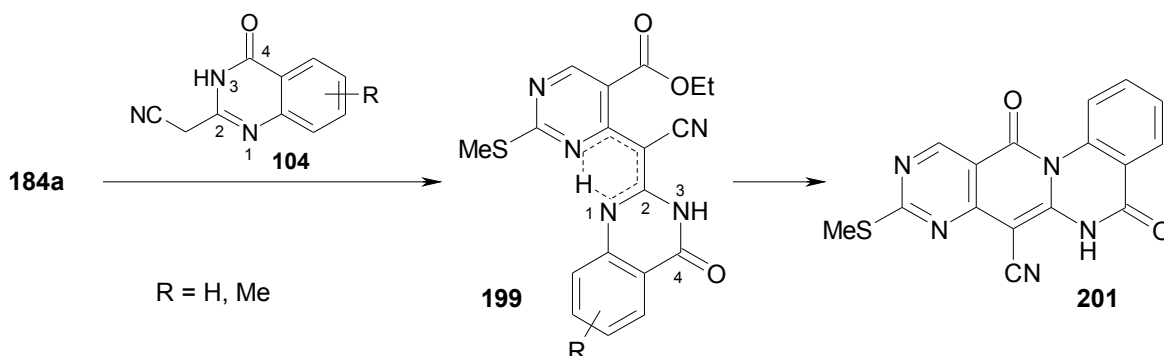


Bei unseren Arbeiten wurden damit erstmals die Zwischenprodukte **196** in den Umsetzungen von Hetaryl-2-acetonitrilen mit 2-Halogen(het)arylcarbonsäure-estern isoliert. Dies beweist, dass es sich bei der Bildung der cyclischen Derivate **192-194** um eine Folgereaktion des primär gebildeten Produkts **196** handelt.

Alle Versuche, die nicht-cyclischen Produkte im Falle der Benzimidazol- **96a, b** und Pyridinderivate **96k** zu isolieren, schlugen fehl. Stattdessen wurden die cyclische produkte **192, 193** isoliert.

Auch die Chinazolinonderivate **104** ließen sich mit **184a** zu Vertretern der nicht-cyclischen Derivate umsetzen. Die Cyclisierung von **199a** (R=H) fand dabei ausschließlich an der

N-1-Position des Chinazolinringes statt. Dadurch gelang die Synthese von 5-Cyano-3-methylmercapto-pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]chinazolin-7,13-dion (**201**) als erstem Vertreter einer neuen heterocyclischen Verbindungsklasse.



Der Cyclisierungsverlauf im Falle von **199a** (regioselektiver Angriff an N-1) weist darauf hin, dass die von uns untersuchte intramolekulare Acylierung in erster Linie durch die Basizität des verwendeten Heterocyclus kontrolliert wird.

IV Experimenteller Teil

Allgemeines

a) Physikalische Untersuchungsmethoden

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

^1H -NMR (100 MHz): Bruker WP-100 SY

^1H -NMR (300 MHz): Bruker AC 300 und ARX 300

^1H -NMR (500 MHz): Bruker AVANCE 500

^{13}C -NMR (75.7 MHz): Bruker AC 300 und ARX 300

^{13}C -NMR (125 MHz): Bruker AVANCE 500

Als interner Standard dient Tetramethylsilan für ^1H und ^{13}C -NMR Spektren. Bei ^1H -breitbandentkoppelten ^{13}C -NMR Spektren wurden zusätzlich DEPT-Experimente durchgeführt. Die Signalmultiplizitäten (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br. = verbreitertes Signal), Intensitäten und Zuordnungen sind in Klammern angegeben. Kopplungskonstanten sind als Absolutwerte in Hertz (Hz) in Verbindung mit dem jeweiligen Signal auf eine Dezimalstelle genau angegeben. Zuordnungen erfolgten unter Zuhilfenahme von zweidimensionalen NMR-Verfahren, wie COSY, NOESY, oder long-range-Experimenten (HMBC).

Massenspektrometrie (MS):

Doppelt-Focusierendes Massenspektrometer Varian MAT 212 mit Datensystem Teknivent und kombinierter FD/EI-Quelle mit direkter Probeneinführung (Ionenquellentemperatur 200°C; Elektronenenergie 70 eV). Alle Angaben erfolgen in atomaren Masseneinheiten pro Elementarladung.

Infrarotspektroskopie (IR):

Nicolet FT-IR Impact 400 mit Datensystem Omnic 1.20 der Fa. Nicolet.

Röntgenstrukturanalyse:

Diffraktometer: Nonius CAD4

Datenreduktion: Stoe X-RED

Strukturlösung: SHELXS-86 und SHELXS-97

Auswertung und Verfeinerung: SHELXL-93 und SHELXL-97

Grafik: PLUTON-93, ORTEP-III

Elementaranalyse (EA):

Perkin-Elmer CHN 240A und 240B.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Schmelzpunktmikroskop der Fa. C. Reichert, Wien, bestimmt und sind nicht korrigiert.

b) ChromatographieDünnschichtchromatographie (DC):

Polygramm® SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel, Düren.

Polygramm® ALOX N/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel, Düren.

Die Chromatogramme wurden im Fluotestgerät (FLUOTEST UNIVERSAL, UV-A, UV-B Strahler für Dünnschichtchromatogramme der Fa. Heraeus, Hanau) ausgewertet.

Der Nachweis von nicht-UV-aktiven Substanzen erfolgt in der Iodkammer.

Säulenchromatographie:

Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm, 70-230 mesh ASTM der Fa. Fluka, Deisenhofen.

c) Präparative ArbeitenLösungsmittel

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch nach Standardmethoden gereinigt und ggf. absolutiert.

Arbeiten unter Schutzgas: Bei den entsprechenden Umsetzungen wurden die Reaktionsgefäße mit Inertgas (Argon oder Stickstoff) gespült und mit einem Heißluftfön intensiv ausgeheizt.

Ausgangsverbindungen

Literaturbekannte, nicht käufliche Ausgangsverbindungen wurden im Allgemeinen nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt und sind mit den entsprechenden Literaturzitaten in eckigen Klammern rechts oben über dem Substanznamen versehen:

96a ^[179], **96b,c** ^[180], **96d** ^[181], **96e,f,g,l,m,n** ^[182], **96h,i** ^[183], **104a-i** ^[184, 185], **92a,b** und **172** ^[101], **184a,b** ^[186, 187].

Synthesevorschriften von literaturbekannten Verbindungen sind aufgeführt, wenn sie nach einer neuen oder verbesserten Methode, abweichend von der Literaturmethode, hergestellt wurden. Diese Synthesevorschriften sind mit (*) gekennzeichnet.

1 5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-carbonsäure **103a** (*)

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Innenthermometer wird zu einer Suspension aus Mucochlorsäure (**102a**) (129 g, 0.5 mol) und S-Methylthiuroniumsulfat (**101**) (139g, 0.5 mol) in Wasser (500 mL) frisch dest. Triethylamin (306 mL, 2 mol) bei 0-5°C unter Rühren langsam zugetropft. Dabei sollte die Temperatur der Reaktionsmischung 5°C nicht überschreiten. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch 30 min gießt dann die Reaktionsmischung in ein 2-l-Becherglas und lässt über Nacht bei RT stehen. Man säuert anschließend mit 2 N Salzsäure (100 mL) an. Die abgeschiedene Säure wird abgesaugt und mit Wasser (3×150 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 93.0 g (91%) **103a** als gelben Feststoff, mit Schmp. 182-183°C.

Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich der Stoffdaten mit denen in der Literatur^[188].

2 Synthese der Nitrile **98**, **105**, **106**

2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrilen **96a-k**

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten 100 mL Reaktionskolben wird unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Hetaryl-2-acetonitril **96** (10 mmol) in abs. Dioxan (50 mL) bei 50°C gelöst und mit abs. Pyridin (11 mmol) versetzt. Dann fügt man das 2-Methylsulfonyl-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) (2.55g, 10 mmol) in einer Portion zu, rührt erst 10 min bei Raumtemperatur und erhitzt dann 2 h unter Stickstoff auf 80-90°C. Nach 2 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Wasser (100 mL) verrieben. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die einzelnen Produkte werden aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

2.1.1 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1H-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (98a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96a** (1.57g, 10 mmol) 3.34g (89%) **98a** als gelbe Kristalle mit Schmp. 247-248 °C (Zers.) (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.36 (2H, br. s, NH und chelat-H), 9.41 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.50 (4H, symm. m, Benzimidazol-H), 3.48 (3H, s, SO₂Me).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 178.8, 163.0, 162.5, 159.8, 143.1, 131.3, 129.5, 124.1, 124.0, 118.6, 112.5, 112.4, 66.3, 39.5.

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1310, 1125 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₁₀ClN₅O₃S: C 47.94, H 2.68, N 18.64; Gef.: C 47.83, H 2.60, N 18.51.

2.1.2 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (98b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96b** (1.71g, 10 mmol) 3.66g (94%) **98b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 257-259 °C (Zers.) (Dioxan).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.49 (1H, br. s, chelat-H), 9.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.78 (1H, dd, J 7.12, 1.87 Hz, Benzimidazol H-7), 7.72 (1H, dd, J 6.95, 1.82 Hz, Benzimidazol H-4), 7.43 (2H, m, Benzimidazol H-5, H-6), 4.02 (3H, s, N-CH₃), 3.48 (3H, s, SO₂Me).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 180.1, 163.2, 163.1, 159.5, 143.7, 131.8, 129.3, 124.4, 124.0, 119.4, 113.2, 110.7, 65.7, 39.4, 31.6.

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 389 (M⁺) (11), 353 (14), 342 (8), 322 (8), 212 (8), 198 (35), 170 (8), 36 (100).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₂ClN₅O₃S: C 49.30, H 3.10, N 17.97; Gef.: C 49.33, H 2.98, N 17.95.

2.1.3 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-benzyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (98c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96c** (2.47g, 10 mmol) 4.32g (93%) **98c** als gelbe Kristalle mit Schmp. 241-243 °C (Zers.) (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.70 (1H, br. s, chelat-H), 9.40 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.10-7.90 (9H, m, Ph-H und Benzimidazol-H), 5.87 (2H, s, CH₂), 3.46 (3H, s, SO₂Me).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1305, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₆ClN₅O₃S: C 56.72, H 3.46, N 15.03; Gef.: C 56.65, H 3.71, N 15.22.

2.1.4 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2-yl)-propionitril (98d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96d** (1.74 g, 10 mmol) 3.54g (90%) **98d** als braun-gelbe Kristalle mit Schmp. 256-259 °C (Zers.) (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.50 (1H, br. s, chelat-H), 9.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.30-8.20 (4H, m, Benzothiazol-H), 3.48 (3H, s, SO₂Me).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN), 1315, 1128 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₉ClN₄O₃S₂: C 45.86, H 2.31, N 14.26; Gef.: C 45.87, H 2.01, N 14.19.

2.1.5 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-yl)-propionitril (98e)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96e** (1.78g, 10 mmol) 3.61g (91%) **98e** als gelbe Kristalle mit Schmp. 224-225 °C (Zers.) (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.55 (1H, br. s, chelat-H), 9.38 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.45 (3H, s, SO₂Me), 2.64 (4H, m, 2CH₂), 1.79 (4H, m, 2CH₂).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1300, 1129 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_{13}ClN_4O_3S_2$: C 45.40, H 3.30, N 14.12; Gef.: C 45.47, H 3.21, N 14.04.

2.1.6 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (98f)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96f** (1.38g, 10 mmol) 3.42g (96%) **98f** als gelbe Kristalle mit Schmp. 246-247 °C (Zers.) (DMF).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.10-13.30 (1H, br. s, chelat-H), 9.38 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.07 (1H, s, Thiazol-H), 3.45 (3H, s, SO_2Me), 2.35 (3H, s, $ArCH_3$).

IR ν_{max} (KBr): 2190 (CN), 1300, 1128 (SO_2) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{12}H_9ClN_4O_3S_2$: C 40.40, H 2.54, N 15.70; Gef.: C 40.49, H 2.64, N 15.81.

2.1.7 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (98g)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96g** (2.00g, 10 mmol) 3.93g (94%) **98g** als grün-gelbe Kristalle mit Schmp. 225-227 °C (Zers.) (DMF).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.25-13.40 (1H, br. s, chelat-H), 9.37 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.89-7.42 (6H, m, Thiazol-H und Ph-H), 3.45 (3H, s, SO_2Me).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN), 1312, 1135 (SO_2) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{17}H_{11}ClN_4O_3S_2$: C 48.75, H 2.65, N 13.38; Gef.: C 49.02, H 2.58, N 13.41.

2.1.8 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzoxazol-2-yl)-propionitril (98h)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96h** (1.58g, 10 mmol) 3.28g (87%) **98h** als hell-gelbe Kristalle mit Schmp. 244-245 °C (Zers.) (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.70 (1H, br. s, chelat-H), 9.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.35-8.00 (4H, m, Benzoxazol-H), 3.47 (3H, s, SO₂Me).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN), 1320, 1132 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₉ClN₄O₄S: C 47.82, H 2.41, N 14.87; Gef.: C 47.87, H 2.11, N 14.90.

2.1.9 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(5-nitro-benzoxazol-2-yl)-propionitril (98i)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96i** (2.03g, 10 mmol) 3.79g (90%) **98i** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 279-281 °C (Zers.) (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.90 (1H, br. s, chelat-H), 9.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.35-8.20 (3H, m, Benzoxazol-H), 3.47 (3H, s, SO₂Me).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN), 1320, 1132 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₈ClN₅O₆S: C 42.72, H 1.91, N 16.60; Gef.: C 42.90, 2.11, N 16.67.

2.1.10 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(chinolin-2-yl)-propionitril (98j)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96j** (1.68g, 10 mmol) 3.52g (91%) **98j** als gelbe Kristalle mit Schmp. 255-257 °C (Zers.) (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.03 (1H, br. s, chelat-H), 9.47 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.68 (2H, m, Chinolin-H), 7.50-8.25 (4H, m, Chinolin-H), 3.49 (3H, s, SO₂Me).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1305, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₁ClN₄O₃S: C 52.79, H 2.87, N 14.48; Gef.: C 52.53, H 2.87, N 14.54.

2.1.11 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-propionitril (**98k**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **96k** (1.18g, 10 mmol) 3.06g (91%) **98k** als gelbe Kristalle mit Schmp. 229-232 °C (Zers.) (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15.16 (1H, br. s, chelat-H), 9.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.48 (1H, br. t, α-Pyridin-H), 8.25 (1H, ddd, J 8.83, 7.45, 1.48 Hz, γ-Pyridin-H), 7.53 (1H, d, J 8.93 Hz, Pyridin-H), 7.43 (1H, dd, J 7.25, 5.65 Hz, Pyridin-H), 3.47 (3H, s, SO₂Me).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 179.9, 163.0, 161.9, 159.9, 151.7, 143.9, 138.3, 129.4, 120.0, 118.7, 75.0, 39.3.

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1305, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 336 (M⁺) (24), 300 (76), 237 (18), 193 (23), 145 (78), 117 (18), 65 (16), 36 (100).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₃H₉ClN₄O₃S: C 46.37, H 2.69, N 16.64; Gef.: C 46.31, H 2.54, N 16.76.

2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrilen **105**

In einem ausgeheizten und mit vorgetrocknetem Stickstoff gespülten 100 mL Rundkolben wird unter Schutzgasatmosphäre das entsprechende 2-(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)acetonitril **104** (10 mmol) in einem Gemisch aus abs. Dioxan (50 mL) und abs. Triethylamin (1.52 mL, 11 mmol) gelöst. Danach gibt man portionsweise das 2-Methylsulfonyl-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) (2.55g, 10 mmol) zu. Die entstandene Lösung wird 3 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man das ausgeschiedene Produkt ab, wäscht mit Ethanol (20 mL) und Wasser (3×50 mL), trocknet und kristallisiert aus Dimethylformamid unter Zugabe von Kieselgel (0.5 g) um. Bleibt die Ausbeute zu niedrig, wird die vereinigte Mutterlauge in Wasser eingerührt und aufgearbeitet.

2.2.1 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**105a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104a** (1.85g, 10 mmol) 3.03g (75%) **105a** als farblose Kristalle mit Schmp. 282.5-283.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.10 (1H, d, J 8.2 Hz, Chinazol. H-5), 7.87 (2H, m, Chinazol. H-7 und H-8), 7.53 (1H, m, Chinazol. H-6), 3.46 (3H, s, SO₂CH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-*d*₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1700 (CO), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₀ClN₅O₄S: C 47.59, H 2.50, N 17.34; Gef.: C 47.41, H 2.51, N 17.40.

2.2.2 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**105b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104b** (2.19g, 10 mmol) 2.67g (61%) **105b** als beige Kristalle mit Schmp. 272-723 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.91 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.73 (2H, m, Chinazol. H-7 und H-8), 3.45 (3H, s, SO₂CH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-*d*₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1701 (CO), 1312, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉Cl₂N₅O₄S: C 43.85, H 2.07, N 15.98; Gef.: C 43.81, H 1.94, N 15.93.

2.2.3 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-brom-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**105c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104c** (2.64g, 10 mmol) 3.47g (72%) **105c** als beige Kristalle mit Schmp. 257-258 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.11 (1H, d, J 2.2 Hz, Chinazol. H-5), 7.97 (1H, dd, J 8.8, 2.2 Hz, Chinazol. H-7), 7.75 (1H, d, J 8.8 Hz, Chinazol. H-8), 3.47 (3H, s, SO₂CH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1700 (CO), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉BrClN₅O₄S: C 39.81, H 1.88, N 14.51; Gef.: C 40.01, H 1.74, N 14.59.

2.2.4 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-iod-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104d** (3.11g, 10 mmol) 3.65g (69%) **105d** als beige Kristalle mit Schmp. 281.5-283 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.33 (1H, d, J 1.9 Hz, Chinazol. H-5), 8.16 (1H, dd, J 8.8, 1.9 Hz, Chinazol. H-7), 7.63 (1H, d, J 8.8 Hz, Chinazol. H-8), 3.47 (3H, s, SO₂CH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1700 (CO), 1314, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉ClIN₅O₄S: C 36.28, H 1.71, N 13.22; Gef.: C 36.37, H 1.57, N 13.00.

2.2.5 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (105e)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104e** (1.99g, 10 mmol) 3.08g (74%) **105e** als weiße Kristalle mit Schmp. 299.5-300.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.03 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.87 (2H, m, Chinazol. H-7 und H-8), 3.47 (3H, s, SO₂CH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1703 (CO), 1315, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₂ClIN₅O₄S: C 48.87, H 2.89, N 16.76; Gef.: C 48.87, H 3.03, N 16.75.

2.2.6 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**105f**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104f** (2.13g, 10 mmol) 3.03g (70%) **105f** als weiße Kristalle mit Schmp. 269-270 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.76 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.62 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-7), 3.46 (3H, s, SO₂CH₃), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 2.40 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1700 (CO), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₄ClIN₅O₄S: C 50.06, H 3.27, N 16.22; Gef.: C 50.00, H 3.19, N 16.22.

2.2.7 2-(5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**105g**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104g** (2.45g, 10 mmol) 3.25g (70%) **105g** als weiße Kristalle mit Schmp. 271-272 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.76 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.62 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-7), 3.46 (3H, s, SO₂CH₃), 3.36 (3H, 2s, ArOCH₃), 3.30 (3H, s, ArOCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2190 (CN), 1700 (CO), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₄ClIN₅O₆S: C 46.61, H 3.04, N 15.10; Gef.: C 46.39, H 3.21, N 15.03.

2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[5-Chlor-2-(methylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrile **106**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Darstellung von **105** wird das betreffende 2-(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)acetonitril **104** (5 mmol) in einem Gemisch aus abs. Dioxan (25 mL) und abs. Triethylamin (0.76 mL, 5.5 mmol) mit 2-Methylmercapto-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**103c**) (1.12 g, 5 mmol) umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß obiger Vorschrift.

2.3.1 2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**106a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104a** (0.92g, 5 mmol) 1.37g (74%) **106a** als weiße Kristalle mit Schmp. 293-294 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.94 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.09 (1H, d, J 8.2 Hz, Chinazol. H-5), 7.87 (2H, m, Chinazol. H-7 und H-8), 7.50 (1H, m, Chinazol. H-6), 2.57 (3H, s, SCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN), 1705 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₀ClN₅O₂S: C 51.69, H 2.71, N 18.84; Gef.: C 51.47, H 2.87, N 18.75.

2.3.2 2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-brom-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**106b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104c** (1.32g, 5 mmol) 1.53g (68%) **106b** als cremefarbene Kristalle mit Schmp. 251.5-252 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.93 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.15 (1H, d, J 2.2 Hz, Chinazol. H-5), 8.00 (1H, dd, J 8.8, 2.2 Hz, Chinazol. H-7), 7.74 (1H, d, J 8.8 Hz,

Chinazol. H-8), 2.56 (3H, s, SCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN), 1705 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉BrClN₅O₂S: C 42.64, H 2.01, N 15.54; Gef.: C 42.60, H 2.11, N 15.58.

2.3.3 2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-iod-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**106c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104d** (1.55g, 5 mmol) 1.64g (66%) **106c** als cremefarbene Kristalle mit Schmp. 277-277.5 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.95 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.31 (1H, d, J 1.8 Hz, Chinazol. H-5), 8.15 (1H, dd, J 8.8, 1.8 Hz, Chinazol. H-7), 7.63 (1H, d, J 8.8 Hz, Chinazol. H-8), 2.56 (3H, s, SCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN), 1705 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉ClIN₅O₂S: C 38.61, H 1.82, N 14.07; Gef.: C 38.60, H 1.80, N 13.95.

2.3.4 2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**106d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104e** (1.00g, 5 mmol) 1.43g (74%) **106d** als weiße Kristalle mit Schmp. 278-278.5 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.96 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.99 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.73 (2H, m, Chinazol. H-7 und H-8), 2.57 (3H, s, SCH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{17}H_{12}ClN_5O_2S$: C 52.92, H 3.13, N 18.15; Gef.: C 53.01, H 2.98, N 18.12.

2.3.5 2-(5-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-4-yl)-2-oxo-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril (**106e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **104f** (1.06g, 5 mmol) 1.40g (70%) **106e** als cremefarbene Kristalle mit Schmp. 254-256 °C.

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.90 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.75 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-5), 7.58 (1H, d, J 1.6 Hz, Chinazol. H-7), 2.57 (3H, s, SCH₃), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 2.40 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO- d_6 vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN), 1700 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{18}H_{14}ClN_5O_2S$: C 54.07, H 3.53, N 17.51; Gef.: C 54.04, H 3.76, N 17.50.

3 Umsetzungen der Nitrile **98** und **105** mit Nucleophilen

3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für Darstellung der 2-[2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile **107**, **108**, **109**

Zu einer Suspension des betreffenden 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrils **98** (5 mmol) in abs. Dioxan (15 mL) wird das aliphatische Amin (10.5 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wird 1.5 h bei 100°C gerührt. Anschließend destilliert man das Dioxan ab und verreibt den Rückstand mit Wasser (100 mL) und Essigsäure (2 mL). Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die einzelnen Produkte werden aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.1.1 2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (**107a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und Piperidin (0.89g, 10.5 mmol) 1.94g (95%) **107a** als weiße Kristalle mit Schmp. 282-284 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.41 (1H, s, chelat-H), 8.46 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.72 (2H, m, Benzimidazol-H), 7.37 (2H, m, Benzimidazol-H), 4.00 (3H, s, NCH₃), 3.74 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.42 (4H, m, 2CH₂), 1.58 (2H, m, CH₂).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₀H₁₉ClN₆O: C 60.84, H 4.85, N 21.28; Gef.: C 60.99, H 4.98, N 21.38.

3.1.2 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (**107b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und Morpholin (0.91g, 10.5 mmol) 2.05g (96%) **107b** als weiße Kristalle mit Schmp. 268-270 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.41 (1H, br. s, chelat-H), 8.56 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.73 (2H, m, Benzimidazol-H), 7.37 (2H, m, Benzimidazol-H), 3.98 (3H, s, NCH₃), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₇ClN₆O₂: C 57.51, H 4.32, N 21.18; Gef.: C 57.70, H 4.18, N 21.36.

3.1.3 2-[5-Chlor-2-amino-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (**107c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und Ammoniak (gesättigte ethanolische Lösung 10 mL) 1.38g (85%) **107c** als weiße Kristalle mit Schmp. 275-277 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.25 (1H, br. s, chelat-H), 8.40 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.72 (2H, m, Benzimidazol-H), 7.28 (2H, m, Benzimidazol-H), 6.95 (2H, s, NH₂), 3.97 (3H, s, NCH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 3300 (NH₂), 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₁₁ClN₆O: C 55.14, H 3.39, N 25.72; Gef.: C 54.90, H 3.41, N 25.88.

3.1.4 2-[5-Chlor-2-(hydrazino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (**107d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und Hydrazin 1.39g (82%) **107d** als weiße Kristalle mit Schmp. 255 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.8 (3H, br. s, NH₂ und chelat-H), 10.08 (1H, s, NH), 8.57 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.72 (2H, m, Benzimidazol-H), 7.39 (2H, m, Benzimidazol-H), 3.98 (3H, s, NCH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 3280 (NHNH₂), 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₁₂ClN₇O: C 52.72, H 3.54, N 28.69; Gef.: C 52.72, H 3.16, N 28.80.

3.1.5 2-[5-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (**107e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und 3,4-Dimethoxyphenylethylamin (1.90g, 10.5 mmol) 2.22g (91%) **107e** als weiße Kristalle mit Schmp. 220-223 °C (n-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.40 (1H, br. s, chelat-H), 8.48 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.70 (2H, m, Benzimidazol-H), 7.40 (3H, m, NH und Benzimidazol-H), 6.80 (3H, m, ArH), 3.99 (3H, s, NCH₃), 3.70 (6H, s, 2CH₃O), 3.34 (2H, m, NCH₂), 2.80 (2H, t, J 7.3 Hz, CH₂Ar).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{25}H_{23}ClN_6O_3$: C 61.16, H 4.72, N 17.12; Gef.: C 60.94, H 4.75, N 17.16.

3.1.6 2-[5-Chlor-2-(benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-benz[d]-imidazol-2-yl)-propionitril (**107f**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (1.94g, 5 mmol) und Benzylamin (1.12g, 10.5 mmol) 1.95g (94%) **107f** als weiße Kristalle mit Schmp. 225 - 227 °C (Dioxan).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.39 (1H, br. s, chelat-H), 8.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.18 (1H, br. t, NH), 7.70-7.30 (9H, m, ArH), 4.51 (2H, d, CH_2), 3.98 (3H, s, NCH_3).

IR ν_{max} (KBr): 2200 (CN) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{22}H_{17}ClN_6O$: C 63.39, H 4.11, N 20.16; Gef.: C 63.35, H 3.89, N 20.02.

3.1.7 2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2-yl)-propionitril (**108a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98d** (1.96g, 5 mmol) und Piperidin (0.89g, 10.5 mmol) 1.89g (95%) **108a** als weiße Kristalle mit Schmp. 213 - 213.5 °C (Dioxan).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.3 (1H, br. s, chelat-H), 8.52 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.30-8.10 (4H, m, Benzothiazol-H), 3.75 (4H, m, $N(CH_2)_2$), 1.58 (6H, m, $3CH_2$).

IR ν_{max} (KBr): 2198 (CN) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{16}ClN_5OS$: C 57.36, H 4.05, N 17.60; Gef.: C 57.42, H 4.11, N 17.64.

3.1.8 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzothiazol-2-yl)-propionitril (**108b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98d** (1.96g, 5 mmol) und

Morpholin (0.91g, 10.5 mmol) 1.88g (94%) **108b** als weiße Kristalle mit Schmp. 221 - 221.5 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.30 (1H, br. s, chelat-H), 8.56 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.3-7.8 (4H, m, Benzothiazol-H), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂).

IR ν_{max} (KBr): 2190 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₄ClN₅O₂S: C 54.07, H 3.53, N 17.51; Gef.: C 54.06, H 3.87, N 17.40.

3.1.9 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(benzoxazol-2-yl)-propionitril (**109**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98h** (1.88g, 5 mmol) und Morpholin (0.91g, 10.5 mmol) 1.75g (92%) **109** als weiße Kristalle mit Schmp. 227.5 - 228 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.45 (1H, br. s, chelat-H), 8.52 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.30-8.50 (4H, m, Benzoxazol-H), 3.75 (4H, m, N(CH₂)₂), 1.57 (6H, m, 3CH₂).

IR ν_{max} (KBr): 2200 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₆ClN₅O₂: C 56.33, H 3.68, N 18.25; Gef.: C 56.42, H 3.41, N 18.42.

3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[2-Mercapto-5-chlor-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitrile **110**

Eine Suspension aus 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methyl-2-benz[d]imidazolyl)-propionitril (**98b**) (0.78g, 2 mmol) und dem betreffenden Thiol (2.2 mmol) in abs. Dioxan (15 mL) wird mit Kaliumcarbonat (300mg, 2.2 mmol) versetzt und bei 100°C gerührt. Nach 1.5 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Wasser (100 mL) und Essigsäure (2 mL) verrieben. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die Produkte werden aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.2.1 2-[5-Chlor-2-(2-hydroxyethylmercapto)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(1-methylbenz[d]imidazol-2-yl)-propionitril (**110a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (0.78g, 2 mmol) und 2-Mercapto-1-ethanol (160 mg, 2 mmol) 0.61g (78%) **110a** als weiße Kristalle mit Schmp. 218-220 °C (n-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.41 (1H, br. s, chelat-H), 8.88 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.75-7.4 (4H, m, Benzimidazol-H), 5.00 (1H, t, J 4.6 Hz, CH₂OH), 4.00 (3H, s, NCH₃), 3.69 (2H, m, OCH₂), 3.25 (2H, t, J 4.6 Hz, CH₂OH).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₄ClN₅O₂S: C 52.65, H 3.64, N 18.06; Gef.: C 52.67, H 3.88, N 17.96.

3.2.2 {5-Chloro-4-[2-cyano-2-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-acetyl]-pyrimidin-2-yl-mercapto}-essigsäure-ethylester (**110b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (0.78g, 2 mmol) und Mercaptoessigsäure-ethylester (240 mg, 2 mmol) 0.71g (83%) **110b** als weiße Kristalle mit Schmp. 207-209 °C (Ethanol).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.47 (1H, br. s, chelat-H), 8.56 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.43 (4H, m, Benzimidazol-H), 4.10 (2H, s, SCH₂), 3.98 (3H, s, NCH₃), 3.24 (2H, q, J 7.15 Hz, CH₂CH₃), 1.24 (3H, t, J 7.15 Hz, CH₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 2195 (CN), 1725 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₆ClN₅O₃S: C 53.09, H 3.75, N 16.29; Gef.: C 53.27, H 3.49, N 16.33.

3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-[5-Chlor-2-amino-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitrile **111-114**

Das betreffende 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-propionitril **105** (2 mmol) und das aliphatische Amin (4.2 mmol)

werden in abs. Dioxan (15 mL) gelöst und bei 100°C gerührt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Wasser (100 mL) und Essigsäure (1 mL) verrieben. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die einzelnen Produkte werden aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3.3.1 2-[5-Chlor-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**111a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.80g, 2 mmol) und Pyrrolidin (300mg, 4.2 mmol) 0.69g (88%) **111a** als weiße Kristalle mit Schmp. 272-273 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.50 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (2H, m, Chinazol.-H), 7.82 (1H, m, Chinazol.-H), 7.48 (1H, m, Chinazol.-H), 3.48 (4H, m, N(CH₂)₂), 1.95 (4H, m, 2CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₅ClN₆O₂: C 57.80, H 3.83, N 21.29; Gef.: C 57.72, H 3.98, N 20.99.

3.3.2 2-[5-Chlor-2-(diethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**111b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.80g, 2 mmol) und Diethylamin (310mg, 4.2 mmol) 0.67g (84%) **111b** als weiße Kristalle mit Schmp. 219-220 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.50 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (2H, m, Chinazol.-H), 7.85 (1H, m, Chinazol.-H), 7.48 (1H, m, Chinazol.-H), 3.58 (4H, q, J 7.17 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 1.14 (6H, t, J 7.17 Hz, N(CH₂CH₃)₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$: C 57.51, H 4.32, N 21.18; Gef.: C 57.43, H 4.31, N 21.46.

3.3.3 2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**111c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.80g, 2 mmol) und Piperidin (357mg, 4.2 mmol) 0.73g (89%) **111c** als weiße Kristalle mit Schmp. 275-277 °C (*n*-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.52 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (2H, m, Chinazol.-H), 7.85 (1H, m, Chinazol.-H), 7.48 (1H, m, Chinazol.-H), 3.72 (4H, m, Piperidin-CH₂), 1.57 (6H, m, Piperidin-CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO- d_6 vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{20}H_{17}ClN_6O_2$: C 58.76, H 4.19, N 20.56; Gef.: C 58.67, H 4.00, N 20.41.

3.3.4 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**111d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.80g, 2 mmol) und Morpholin (360mg, 4.2 mmol) 0.71g (87%) **111d** als weiße Kristalle mit Schmp. 281 - 282 °C (*n*-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.60 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (2H, m, Chinazol.-H), 7.85 (2H, m, Chinazol.-H), 7.48 (H, m, Chinazol.-H), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO- d_6 vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{15}ClN_6O_3$: C 55.55, H 3.68, N 20.46; Gef.: C 55.81, H 3.65, N 20.59.

3.3.5 2-[5-Chlor-2-(benzylamino)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**111e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.80g, 2 mmol) und Benzylamin (450mg, 4.2 mmol) 0.77g (89%) **111e** als weiße Kristalle mit Schmp. 234 - 235 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.46 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (2H, m, Chinazol.-H), 7.85 (1H, m, Chinazol.-H), 7.48 (1H, m, Chinazol.-H), 7.31 (5H, m, Ph-H), 4.53 (2H, s, PhCH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₅ClN₆O₂: C 61.33, H 3.51, N 19.51; Gef.: C 61.51, H 3.44, N 19.38.

3.3.6 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**112**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105e** (0.83g, 2 mmol) und Morpholin (360mg, 4.2 mmol) 0.71g (83%) **112** als weiße Kristalle mit Schmp. 267 - 268 °C (*n*-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.60 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.08 (1H, m, Chinazol.-H), 7.72 (2H, m, Chinazol.-H), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂), 2.43 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₀H₁₇ClN₆O₃: C 56.54, H 4.03, N 19.78; Gef.: C 56.42, H 4.01, N 19.85.

3.3.7 2-[5-Chlor-2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6-chlor-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**113**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105b** (0.87g, 2 mmol) und Benzylpiperidin (0.74g, 4.2 mmol) 0.84g (79%) **113** als weiße Kristalle mit Schmp. 245-246 °C (Dioxan).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.51 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.02 (1H, m, Chinazol.-H), 7.85 (2H, m, Chinazol.-H), 7.22 (5H, m, PhH), 4.55 (2H, d, J 7.2 Hz, CH₂Ph), 2.88 (2H, Piperidin-CH₂), 2.66 (2H, Piperidin-CH₂), 1.17 (5H, Piperidin-CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₇H₂₂Cl₂N₆O₂: C 60.80, H 4.16, N 15.76; Gef.: C 60.81, H 4.39, N 15.80.

3.3.8 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-(6,8-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**114**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105f** (0.86g, 2 mmol) und Morpholin (360mg, 4.2 mmol) 0.74g (84%) **114** als weiße Kristalle mit Schmp. 278-280 °C (*n*-Butanol).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.60 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.74 (1H, s, Chinazol.-H), 7.58 (1H, s, Chinazol.-H), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂), 2.46 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₁H₁₉ClN₆O₃: C 57.47, H 4.36, N 19.15; Gef.: C 57.23, H 4.50, N 19.11.

3.4 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**) mit aliphatischen Aminen. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido-[4,5-c]chinolizin-6-carbonitrile **115**

Zu einer Suspension von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-propionitril (**98k**) (600mg, 2 mmol) in abs. Dioxan (30 mL) wird das entsprechende aliphatische Amin (4.2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4-5 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser (50 mL) und Ethanol (10 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert.

3.4.1 3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** und Morpholin (360mg, 4.2 mmol) 0.55g (88%) **115a** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 300 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.80 (1H, s, H-1), 9.33 (1H, d, J 7.2 Hz, H-10), 7.87 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.54 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.23 (1H, ddd, J 7.2, 6.5, 1.1 Hz, H-9), 3.80 (8H, m, Morpholin-CH₂).

IR ν_{\max} (KBr): 2200 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₃N₅O₂: C 62.53, H 4.26, N 22.79; Gef.: C 62.64, H 4.22, N 22.81.

3.4.2 3-Benzylamino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** und Benzylamin (450mg, 4.2 mmol) 0.62g (90%) **115b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 317-318 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.70 (1H, s, H-1), 9.30 (1H, d, J 7.2 Hz, H-10), 8.62 (1H, br. s, NH), 7.85 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.62 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.40-7.10 (6H, m, H-9, Ph), 4.66 (2H, d, J 7.1 Hz, NHCH₂Ph).

IR ν_{\max} (KBr): 3300 (NH), 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₃N₅O₂: C 69.72, H 4.00, N 21.39; Gef.: C 69.83, H 3.90, N 21.43.

3.4.3 3-(3-Hydroxypropylamino)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (115c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** und 3-Hydroxypropylamin (315mg, 4.2 mmol) 0.54g (91%) **115c** als gelbe Kristalle mit Schmp. 287-288 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.70 (1H, s, H-1), 9.30 (1H, d, J 7.2 Hz, H-10), 8.07 (1H, br. s, NH), 7.85 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.62 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.21

(1H, ddd, J 7.2, 6.5, 1.1 Hz, H-9), 4.5 (1H, br. s, OH), 3.48 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.74 (2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

IR ν_{max} (KBr): 3400 (NH), 2195 (CN) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$: C 61.01, H 4.44, N 23.72; Gef.: C 61.03, H 4.55, N 23.71.

3.4.4 3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**115d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** und 3,4-Dimethoxyphenylethylamino (0.76g, 4.2 mmol) 0.69g (87%) **115d** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 300 °C (Zers.) (DMF).

$^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.71 (1H, s, H-1), 9.28 (1H, d, J 7.2 Hz, H-10), 8.06 (1H, br. s, NH), 7.85 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.62 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.19 (1H, ddd J 7.2, 6.5, 1.1 Hz, H-9), 6.85 (3H, m, ArH), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.64 (2H, m, NH-CH_2), 2.85 (2H, t, J 7.1 Hz, CH_2Ar).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$: C 65.83, H 4.77, N 17.45; Gef.: C 65.87, H 4.83, N 17.37.

3.4.5 3-(Pyrrolidin-1-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**115e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** und Pyrrolidin (300mg, 4.2 mmol) 0.50g (86%) **115e** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 300 °C (DMF).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.75 (1H, s, H-1), 9.30 (1H, d, J 7.3 Hz, H-10), 7.84 (1H, ddd, J 8.8, 6.9, 1.1 Hz, H-8), 7.64 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.22 (1H, ddd J 7.3, 6.9, 1.1 Hz, H-9), 3.62 (4H, m, $\text{N(CH}_2)_2$), 1.98 (4H, m, 2CH_2).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.2, 158.0, 152.0, 147.6, 147.5, 136.4, 130.7, 123.5, 120.5, 117.0, 114.9, 88.5, 46.8, 24.9.

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: C 65.97, H 4.50, N 24.04; Gef.: C 65.99, H 4.23, N 24.04.

3.5 Umsetzung der 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(hetaryl-2)-2-oxopropionitrile **98** mit tertiären Aminen. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Kondensierten Pyridopyrimidine **117-122**

Zu einer Suspension der entsprechenden 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(hetaryl-2)-propionitril **98** (2 mmol) in abs. Dioxan (20 mL) wird Triethylamin (220mg, 2.2 mmol) gegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 0.5-8 h auf 100°C, bis das Edukt vollständig abreagiert hat (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen saugt man den gelben Niederschlag ab, wäscht mit Wasser (50 mL), Ethanol (15 mL) und kristallisiert aus Dimethylformamid um.

3.5.1 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**117**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98k** (0.68g, 2 mmol) nach 0.5 h 0.58g (96%) **117** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

^1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.49 (1H, s, H-1), 9.58 (1H, d, J 7.2 Hz, H-10), 8.05 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.80 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.38 (1H, ddd, J 7.2, 6.5, 1.1 Hz, H-9), 3.55 (3H, s, SO_2CH_3).

^1H -NMR (300 MHz, CF_3COOD): δ = 10.72 (1H, s, H-1), 9.99 (1H, d, J 7.4 Hz, H-10), 8.64 (2H, m, H-8, H-7), 8.07 (1H, m, H-9), 3.75 (3H, s, SO_2CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CF_3COOD): δ = 170.4, 165.6, 155.2, 149.5, 146.9, 145.4, 134.9, 134.1, 126.4, 123.9, 113.1, 96.2, 40.9.

IR ν_{max} (KBr): 2200 (CN), 1310, 1130 (SO_2) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₃H₈N₄O₃S: C 52.00, H 2.69, N 18.66; Gef.: C 51.86, H 2.90, N 18.74.

3.5.2 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98a** (0.75g, 2 mmol) nach 3 h 0.64g (94%) **118a** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.40 (1H, s, H-1), 8.64 (1H, dd, J 7.4, 2.0 Hz, H-11), 7.70-7.35 (3H, m, H-10, H-9, H-8), 3.53 (3H, s, SO₂CH₃).

¹H-NMR (300 MHz, CF₃COOD): δ = 10.73 (1H, s, H-1), 8.60 (1H, m, H-11), 7.98 (3H, m, H-10, H-9, H-8), 3.70 (3H, s, SO₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 169.5, 160.5, 149.9, 149.0, 144.6, 132.4, 131.7, 128.3, 126.3, 123.8, 115.3, 114.7, 112.9, 78.1, 39.6.

IR ν_{max} (KBr): 2225 (CN), 1330, 1125 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₉N₅O₃S: C 53.09, H 2.67, N 20.64; Gef.: C 53.18, H 2.68, N 20.60.

3.5.3 7-Methyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98b** (0.78g, 2 mmol) nach 1.5 h 0.65g (92%) **118b** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.44 (1H, s, H-1), 8.68 (1H, dd, J 7.4, 2.0 Hz, H-11), 7.90 (1H, m, H-8), 7.70-7.5 (2H, m, H-10, H-9), 4.16 (3H, s, N-CH₃), 3.51 (3H, s, SO₂CH₃).

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.75 (1H, s, H-1), 8.65 (1H, m, H-11), 8.0 (3H, m, H-10, H-9, H-8), 4.56 (3H, s, N-CH₃), 3.67 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 2205 (CN), 1305, 1125 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₁N₅O₃S: C 54.39, H 3.14, N 19.82; Gef.: C 54.50, H 2.99, N 19.74.

3.5.4 7-Benzyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98c** (0.93g, 2 mmol) nach 2 h 0.78g (91%) **118c** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.48 (1H, s, H-1), 8.73 (1H, m, H-11), 7.85-7.40 (3H, m, H-10, H-9, H-8), 7.34 (5H, m, Ph-H), 6.02 (2H, s, CH₂-Ph), 3.51 (3H, s, SO₂CH₃).

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.79 (1H, s, H-1), 8.68 (1H, m, H-11), 8.00-7.91 (3H, m, H-10, H-9, H-8), 7.50-7.25 (5H, m, Ph-H), 6.25 (2H, s, CH₂-Ph), 3.70 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 2210 (CN), 1305, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₅N₅O₃S: C 61.53, H 3.52, N 16.31; Gef.: C 61.39, H 3.67, N 16.34.

3.5.5 9-Methyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b][1,3]-thiazol-6-carbonitril (**119**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98f** (0.71g, 2 mmol) nach 3 h 0.57g (90%) **119** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.19 (1H, s, H-1), 7.47 (1H, s, H-8), 3.00 (3H, s, CH₃), 3.52 (3H, s, SO₂CH₃).

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.67 (1H, s, H-1), 7.63 (1H, s, H-8), 3.28 (3H, s, CH₃), 3.70 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 2205 (CN), 1310, 1130 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{12}H_8N_4O_3S_2$: C 44.99, H 2.52, N 17.49; Gef.: C 45.19, H 2.30, N 17.45.

3.5.6 3-Methylsulfonyl-5-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo-[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**120**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98e** (0.79g, 2 mmol) nach 3.5 h 0.61g (85%) **120** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.10 (1H, s, H-1), 3.47 (4H, m, ArCH₂), 3.52 (3H, s, SO₂CH₃), 1.87 (4H, m, (CH₂)₂).

IR ν_{max} (KBr): 2210 (CN), 1300, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_{12}N_4O_3S_2$: C 49.99, H 3.36, N 15.55; Gef.: C 50.11, H 3.24, N 15.52.

3.5.7 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]-pyrimidin-6-carbonitril (**121**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98d** (0.78g, 2 mmol) nach 4.5 h 0.61g (86%) **121** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.49 (1H, s, H-1), 8.70 (1H, m, H-11), 8.27 (1H, m, H-8), 7.70 (2H, m, H-10, H-9), 3.53 (3H, s, SO₂CH₃).

1H -NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.80 (1H, s, H-1), 8.70 (1H, m, H-11), 8.28-7.88 (3H, m, H-8, H-9, H-10), 3.71 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{max} (KBr): 2210 (CN), 1300, 1140 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_8N_4O_3S_2$: C 50.56, H 2.26, N 15.72; Gef.: C 50.41, H 2.32, N 15.70.

3.5.8 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]oxazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]-pyrimidin-6-carbonitril (**122**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **98h** (0.76g, 2 mmol) nach 6 h 0.57g (84%) **122** als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.48 (1H, s, H-1), 8.75 (1H, m, H-11), 8.09 (1H, m, H-8), 7.70 (2H, m, H-10, H-9), 3.54 (3H, s, SO₂CH₃).

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.61 (1H, s, H-1), 8.50 (1H, m, H-11), 7.85-8.09 (3H, m, H-8, H-9, H-10), 3.70 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{max} (KBr): 2210 (CN), 1315, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₈N₄O₄S: C 52.94, H 2.37, N 16.46; Gef.: C 53.09, H 2.47, N 16.40.

3.5.9 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(chinolin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98j**) mit tertiären Aminen.

Zu einer Suspension von **98j** (0.77g, 2 mmol) in abs. Dioxan (20 mL) wird Triethylamin (220mg, 2.2 mmol) gegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch auf 100°C. Da nach 8 h bei Siedetemperatur dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung festzustellen ist, wird die Reaktion abgebrochen, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das eingesetzte Nitril **98j** quantitativ zurückgewonnen.

Verwendete Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Base, Reaktionszeit):

abs. DMF, 154°C, Dimethylbenzylamin, 1 h.

abs. DMF, 100°C, Kaliumcarbonat, 1 h.

abs. Dioxan, 100°C, Kaliumcarbonat, 1 h.

abs. DMF, 154°C, ohne Base, 3 h: keine Umsetzung.

Bei allen durchgeführten Umsetzungen wird jeweils nur ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus dem sich keine charakterisierbaren Substanzen isolieren lassen.

3.5.10 Umsetzung von 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-propionitril (**98g**) mit tertiären Aminen.

Zu einer Suspension von **98g** (0.84g, 2 mmol) in abs. Dioxan (20 mL) wird Triethylamin (220mg, 2.2 mmol) gegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch auf 100°C. Da nach 8 h bei Siedetemperatur dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung festzustellen ist, wird die Reaktion abgebrochen, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das eingesetzte Nitril **98g** fast quantitativ zurückgewonnen.

Verwendete Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur, Base, Reaktionszeit):

abs. DMF, 154°C, Dimethylbenzylamin, 1 h.

abs. DMF, 100°C, Kaliumcarbonat, 1 h.

abs. Dioxan, 100°C, Kaliumcarbonat, 1 h.

abs. DMF, 154°C, ohne Base, 3 h: keine Umsetzung.

Bei allen durchgeführten Umsetzungen wird jeweils nur ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus dem sich keine charakterisierbaren Substanzen isolieren lassen.

3.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]-chinazolin-5-olate **133a-139a**

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß wird unter Schutzgasatmosphäre das betreffende 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-2-oxopropionitril **105** (2 mmol) in abs. Dioxan (20 mL) suspendiert und abs. Triethylamin (0.7 mL, 5 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Wenn das eingesetzte Nitril **105** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen ist, wird das Reaktionsgemisch auf 10-15°C abgekühlt. Nach 1 h werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit kaltem Dioxan (10 mL) und Diethylether (15 mL) gewaschen. Dieses Rohprodukt kann ohne Reinigung für die nachfolgende Umsetzungen eingesetzt werden. Zur Reinigung wird aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Die vereinigten Mutterlaugen werden mit Triethylmin (1 mL) versetzt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Dioxan mit Aktivkohle umkristallisiert oder ohne Reinigung für die nachfolgende Umsetzung zu den Nitrilen **133b-139b** (Versuch 3.9) verwendet.

3.6.1 Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]-pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (**133a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105a** (0.81g, 2 mmol) nach 4.5 h 0.79g (84%) **133a** als orange Kristalle mit Schmp. 203-204 °C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.68 (1H, s, H-1), 9.02 (1H, br s, NH), 8.16 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, H-11), 7.80 (1H, ddd, J 8.4, 7.8, 1.5 Hz, H-9), 7.51 (1H, dd, J 7.8, 1.2 Hz, H-8), 7.32 (1H, ddd, J 8.4, 8.0, 1.2 Hz, H-9), 3.49 (3H, s, SO₂CH₃), 3.12 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 1.20 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2200; (SO₂) 1315, 1130; (CO) 1675 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₂₄N₆O₄S: C 56.40, H 5.16, N 17.94; Gef.: C 56.61, H 5.47, N 17.60.

3.6.2 Triethylammonium-10-chlor-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido-[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (**134a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105b** (0.87g, 2 mmol) nach 4 h (82%) **134a** als orange Kristalle mit Schmp. 202-203°C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.66 (1H, s, H-1), 8.90 (1H, br s, NH), 8.08 (1H, d, J 2.5 Hz, H-11), 7.76 (1H, dd, J 8.5, 2.5 Hz, H-9), 7.46 (1H, d, J 8.5 Hz, H-8), 3.10 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 1.18 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 3.49 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2205; (SO₂) 1305, 1130; (CO) 1685cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₂₃ClN₆O₄S: C 52.54, H 4.61, N 16.71; Gef.: C 52.84, H 4.30, N 16.63.

3.6.3 Triethylammonium-10-brom-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido-[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (135a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105c** (0.96g, 2 mmol) nach 4 h 0.85g (78%) **135a** als orange Kristalle mit Schmp. 202-203°C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.65 (1H, s, H-1), 10.40 (1H, br s, NH), 8.21 (1H, d, J 2.5 Hz, H-11), 7.84 (1H, dd, J 8.9, 2.5 Hz, H-9), 7.39 (1H, d, J 8.9 Hz, H-8), 3.48 (3H, s, SO₂CH₃), 3.09 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 1.19 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2200; (SO₂) 1300, 1125; (CO) 1680 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₂₃BrN₆O₄S: C 48.27, H 4.23, N 15.35; Gef.: C 48.01, H 4.23, N 15.14.

3.6.4 Triethylammonium-10-iod-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido-[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (136a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105d** (1.05g, 2 mmol) nach 4 h 0.89g (75%) **136a** als dunkel-orange Kristalle mit Schmp. 203-204°C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.60 (1H, s, H-1), 9.75 (1H, br s, NH), 8.40 (1H, d, J 2.3 Hz, H-11), 8.03 (1H, dd, J 8.9, 2.3 Hz, H-9), 7.34 (1H, d, J 8.9 Hz, H-8), 3.48 (3H, s, SO₂CH₃), 3.07 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 1.20 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2205; (SO₂) 1315, 1135; (CO) 1680 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₂₃IN₆O₄S: C 44.45, H 3.90, N 14.14; Gef.: C 44.42, H 4.02, N 14.31.

3.6.5 Triethylammonium-6-cyano-10-methyl-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (137a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105e** (0.83g, 2 mmol) nach 3.5 h 0.80g (83%) **137a** als orange Kristalle mit Schmp. 203-205°C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.68 (1H, s, H-1), 9.90 (1H, br s, NH), 7.96 (1H, d, J 2.2 Hz, H-11), 7.60 (1H, dd, J 8.1, 2.2 Hz, H-9), 7.37 (1H, d, J 8.1 Hz, H-8), 3.46 (3H, s, SO₂CH₃), 3.07 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 2.42 (3H, s, ArCH₃), 1.21 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200; (SO₂) 1300, 1135; (CO) 1670 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₃H₂₆N₆O₄S: C 57.25, H 5.43, N 17.42; Gef.: C 57.19, H 5.12, N 17.50.

3.6.6 Triethylammonium-6-cyano-9,10-dimethoxy-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (**139a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **105g** (0.93g, 2 mmol) nach 3 h 0.72g (69%) **139a** als rote Kristalle mit Schmp. 197-198°C (DMF).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.78 (1H, s, H-1), 9.45 (1H, br s, NH), 7.44 (1H, s, H-11), 6.89 (1H, s, H-8), 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, SO₂CH₃), 3.11 (6H, q, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃), 1.20 (9H, t, J 7.2 Hz, N(CH₂CH₃)₃).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200; (SO₂) 1290, 1125; (CO) 1675 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₄H₂₈N₆O₆S: C 54.54, H 5.34, N 15.90; Gef.: C 54.71, H 5.33, N 15.70.

3.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-6-carbonitrile **133b**, **137b**, **138b**

Das betreffende Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat **133a**, **137a**, **138a** (0.5 mmol) wird bei 50°C in Wasser (15 mL) gelöst. Danach wird 0.1 N Salzsäure (5 mL) innerhalb von 5 min unter Rühren zugetropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser (3×20 mL) und mit Aceton (10 mL) gewaschen.

3.7.1 3-(Methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**133b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **133a** (230mg, 0.5 mmol) 190mg (100%) **133b** als farblosen Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.50 (1H, s, H-1), 8.17 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, H-11), 7.85 (2H, m, H-9, H-8), 7.48 (1H, m, H-10), 3.50 (3H, s, SO₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200; (SO₂) 1300, 1135; (CO) 1670 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉N₅O₄S: C 52.32, H 2.47, N 19.07; Gef.: C 52.41, H 2.44, N 19.12.

3.7.2 10-Methyl-3-(methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]-pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**137b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **137a** (241mg, 0.5 mmol) 200mg (100%) **137b** als farblosen Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.48 (1H, s, H-1), 8.00 (1H, d, J 1.8 Hz, H-11), 7.71 (2H, m, H-8, H-9), 3.50 (3H, s, SO₂CH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2210; (SO₂) 1310, 1125; (CO) 1670 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₁N₅O₄S: C 53.54, H 2.91, N 18.36; Gef.: C 53.48, H 2.89, N 18.33.

3.7.3 8,10-Dimethyl-3-(methylsulfonyl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido-[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**138b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **138a** (248mg, 0.5 mmol) 210mg (100%) **138b** als farblosen Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.74 (1H, s, H-1), 7.82 (1H, s, H-11), 8.57 (1H, s, H-9), 3.54 (3H, s, SO₂CH₃), 2.39 (s, 3H, ArCH₃), 2.07 (s, 3H, ArCH₃).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2205; (SO₂) 1320, 1130; (CO) 1690 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₃N₅O₄S: C 54.68, H 3.31, N 17.71; Gef.: C 54.77, H 3.30, N 17.50.

4 Umsetzungen der kondensierten Pyridopyrimidine 118a,b, 121, 133-137 mit N-, O-, C-Nucleophilen

4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile 141

Zu einer Suspension von 3-(Methylsulfonyl)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']-imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118b**) (2 mmol) in frisch dest. Dimethylformamid (20 mL) gibt man das jeweilige Amin (5 mmol) und rührt 4 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen gelben Kristalle abfiltriert und mit etwas Aceton gewaschen. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert.

4.1.1 7-Methyl-3-(morpholin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und Morpholin (440mg, 5 mmol) 0.60g (84%) **141a** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.77 (1H, s, H-1), 8.43 (1H, dd J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.75 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.48 (2H, m, H-9, H-10), 4.07 (3H, s, NCH₃), 3.79 (8H, m, Morpholin-H).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200 cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$: C 63.33, H 4.47, N 23.32; Gef.: C 63.14, H 4.45, N 23.48.

4.1.2 7-Methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und 4-Methylpiperazin (500mg, 5 mmol) 0.59g (80%) **141b** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

^1H -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.81 (1H, s, H-1), 8.48 (1H, dd, J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.82 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.25-7.55 (2H, m, H-9, H-10), 4.07 (3H, s, NCH_3), 3.87 (4H, m, Piperazin-H), 3.24 (4H, m, Piperazin-H), 2.25 (3H, s, Piperazin- NCH_3).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200 cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$: C 64.33, H 5.13, N 26.26; Gef.: C 64.20, H 5.09, N 26.17.

4.1.3 7-Methyl-5-oxo-3-(piperidin-1-yl)-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und Piperidin (425mg, 5 mmol) 0.61g (86%) **141c** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

^1H -NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.73 (1H, s, H-1), 8.42 (1H, dd, J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.79 (1H, dd, J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.30-7.61 (2H, m, H-9, H-10), 4.07 (3H, s, NCH_3), 3.88 (4H, m, Piperidin-H), 1.64 (6H, m, Piperidin-H)..

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200 cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: C 67.03, H 5.06, N 23.45; Gef.: C 66.91, H 5.23, N 23.30.

4.1.4 3-Benzylamino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]-pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und Benzylamin (535mg, 5 mmol) 0.59g (78%) **141d** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.74 (1H, s, H-1), 8.44 (1H, dd, J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 8.35 (1H, br. s, NH), 7.78 (1H, dd, J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.20-7.50 (7H, m, H-9, H-10, Ph-H), 4.63 (2H, d, J 7.1 Hz, NHCH₂), 4.06 (3H, s, NCH₃).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3320, (CN) 2200 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₆N₆O: C 69.46, H 4.24, N 22.09; Gef.: C 69.36, H 4.29, N 22.09.

4.1.5 3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']-imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und 3,4-Dimethoxyphenylethylamin (0.95g, 5 mmol) 0.67g (74%) **141e** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.71 (1H, s, H-1), 8.44 (1H, dd J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.86 (1H, br. s, NH), 7.78 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.35-7.53 (2H, m, H-9, H-10), 6.86 (3H, m, ArH), 4.08 (3H, s, NCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.62 (2H, m, NHCH₂), 2.90 (2H, t, J 7.2 Hz, CH₂Ar).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3375, (CN) 2200 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₅H₂₂N₆O₃: C 66.07, H 4.88, N 18.49; Gef.: C 65.90, H 4.94, N 18.55.

4.1.6 3-(2-Methoxyethylamino)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141f**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und 2-Methoxyethylamin (375mg, 5 mmol) 0.55g (79%) **141f** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.73 (1H, s, H-1), 8.44 (1H, dd J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.78 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.31-7.70 (3H, m, H-9, H-10, NH), 4.08 (3H, s, NCH₃), 3.56 (4H, m, NHCH₂CH₂), 3.31 (3H, s, OCH₃).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3260, (CN) 2195 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₆N₆O₂: C 62.06, H 4.63, N 24.12; Gef.: C 62.09, H 4.48, N 23.92.

4.1.7 3-Cyclohexylamino-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141g**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (0.71g, 2 mmol) und Cyclohexylamin (495mg, 5 mmol) 0.56g (75%) **141g** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.72 (1H, s, H-1), 8.44 (1H, dd J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.78 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.35-7.65 (3H, m, H-9 + H-10 und NH), 4.08 (3H, s, NCH₃), 3.64 (1H, m, NHCH), 1.84 (1H, m, Cyclohexyl-H), 1.35 (9H, m, Cyclohexyl-H).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3400, (CN) 2200 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₁H₂₀N₆O: C 67.73, H 5.41, N 22.57; Gef.: C 67.70, H 5.40, N 22.51.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile **142**

Zu einer Suspension von 3-(Methylsulfonyl)-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**121**) (1.5 mmol) in frisch dest. Dimethylformamid (15 mL) gibt man das jeweilige Amin (4 mmol) und rührt 4 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen gelben Kristalle abfiltriert und mit etwas Aceton gewaschen. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert.

4.2.1 3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**142a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **121** (534mg, 1.5 mmol) und Morpholin (348mg, 4 mmol) 470mg (86%) **142a** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.84 (1H, s, H-1), 8.48 (1H, dd J 1.7, 7.6 Hz, H-11), 8.19 (1H, dd J 2.2, 7.0 Hz, H-8), 7.47-7.67 (2H, m, H-9, H-10), 3.79 (8H, m, Morpholin H).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2205 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₃N₅O₂S: C 59.49, H 3.61, N 19.27; Gef.: C 59.38, H 3.47, N 19.22.

4.2.2 3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**142b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **121** (534mg, 1.5 mmol) und 3,4-Dimethoxyphenylethylamin (0.73g, 4 mmol) 510mg (75%) **142b** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.75 (1H, s, H-1), 8.47 (1H, dd J 1.7, 7.6 Hz, H-11), 8.18 (1H, dd J 1.7, 7.6 Hz, H-8), 8.02 (1H, br. s, NH), 7.46-7.67 (2H, m, H-9, H-10), 6.85 (3H, m, ArH), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.62 (2H, m, NHCH₂), 2.85 (2H, t, J 7.2 Hz, CH₂Ar).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3250, (CN) 2195 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₄H₁₉N₅O₃S: C 63.01, H 4.19, N 15.31; Gef.: C 63.12, H 4.00, N 15.39.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitrile **115** aus **117**

Zu einer Suspension von 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**117**) (450 mg, 1.5 mmol) in Dioxan (20 mL) gibt man das jeweilige Amin (4 mmol) und rührt 1.5 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen gelben Kristalle abfiltriert und mit etwas Ethanol gewaschen. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert.

4.3.1 3-(Morpholin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**115a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **117** und Morpholin (348mg, 4 mmol) 410mg (89%) **115a**. Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich mit autenthischem Material (Vers. 3.4.1).

4.3.2 3-Benzylamino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**115b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **117** und Benzylamin (428mg, 4 mmol) 420mg (85%) **115b**. Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich mit autenthischem Material (Vers. 3.4.2).

4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Amino-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-6-carbonitrile **143**

Zu einer Suspension der Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olate **133a-137a** (1 mmol) in Dimethylformamid (20 mL) gibt man das jeweilige Amin (4 mmol) und rührt 4 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (50 mL) zugegeben und anschließend 2 N Salzsäure (1 mL) unter Rühren zugetropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser (3×10 mL) neutral gewaschen. Das Rohprodukt wird aus wenig Dimethylformamid umkristallisiert.

4.4.1 5,12-Dioxo-3-(pyrrolidin-1-yl)-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-6-carbonitril (**143a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **133a** (468mg, 1 mmol) und Pyrrolidin (284mg, 4 mmol) 330mg (92%) **143a** als beigen Feststoff mit Schmp. > 300°C.

¹**H-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (1H, s, H-1), 8.17 (1H, d, *J* 7.8 Hz, H-11), 7.86 (2H, m, H-8, H-7), 7.45 (1H, m, H-9), 3.59 (4H, m, N(CH₂)₂), 1.97 (4H, m, -CH₂-CH₂-). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-*d*₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): (CN) 2200, (CO) 1675 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₄N₆O₂: C 63.68, H 3.94, N 23.45; Gef.: C 63.88, H 3.92, N 23.45.

4.4.2 3-Benzylamino-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-6-carbonitril (**143b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **133a** (468mg, 1 mmol) und Benzylamin (428mg, 4 mmol) 370mg (94%) **143b** als farblosen Feststoff mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.84 (1H, s, H-1), 8.17 (1H, d, J 7.8 Hz, H-11), 7.86 (2H, m, H-8, H-7), 7.45 (1H, m, H-9), 7.52-7.23 (6H, m, H-9+PhH), 4.64 (2H, s, CH₂-Ph). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): (NH) 3450, (CN) 2200, (CO) 1675 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₄N₆O₂: C 67.00, H 3.58, N 21.31; Gef.: C 66.79, H 3.64, N 21.35.

4.4.3 10-Methyl-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]-pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**143c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **137a** (482mg, 1 mmol) und Morpholin (348mg, 4 mmol) 340mg (87%) **143c** als farblosen Feststoff mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.89 (1H, s, H-1), 7.94 (1H, d, J 1.8 Hz, H-11), 7.70 (2H, m, H-8, H-9), 3.93-3.64 (8H, m, Morpholin-CH₂), 2.42 (3H, s, ArCH₃). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2200, (CO) 1670 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₀H₁₆N₆O₃: C 61.85, H 4.15, N 21.64; Gef.: C 61.75, H 4.11, N 21.90.

4.4.4 10-Brom-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]-pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**143d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man **135a** (547mg, 1 mmol) und Morpholin (348mg, 4 mmol) 410mg (90%) **143d** als beigen Feststoff mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.96 (1H, s, H-1), 8.21 (1H, d, J 2.5 Hz, H-11), 7.98 (1H, dd, J 8.9, 2.5 Hz, H-9), 7.73 (1H, d, J 8.9 Hz, H-8), 3.93-3.64 (8H, m, Morpholin-CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2205, (CO) 1680 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{13}BrN_6O_3$: C 50.35, H 2.89, N 18.54; Gef.: C 50.55, H 3.00, N 18.56.

4.4.5 10-Iod-3-(morpholin-4-yl)-5,12-dioxo-7,12-dihydro-5H-pyrimido[4',5':5,6]pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonitril (**143e**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man **136a** (594mg, 1 mmol) und Morpholin (348mg, 4 mmol) 440mg (88%) **143e** als beigen Feststoff mit Schmp. > 300°C.

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.93 (1H, s, H-1), 8.40 (1H, d, J 2.3 Hz, H-11), 8.13 (1H, dd, J 8.9, 2.3 Hz, H-9), 7.63 (1H, d, J 8.9 Hz, H-8,) 3.93-3.64 (8H, m, Morpholin-CH₂). (Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO- d_6 vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2200, (CO) 1680 cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{13}IN_6O_3$: C 45.62, H 2.62, N 16.80; Gef.: C 45.48, H 2.50, N 16.79.

4.5.1 N-(7-Methyl-6-cyano-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-acetamid (**144**)

Eine Suspension von 3-(3,4-Dimethoxyphenylethylamino)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**141e**) (0.23g, 0.5 mmol) in Essigsäureanhydrid (12 mL) wird mit 4,4-Dimethylaminopyridin (DMAP) (10mg) versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Ethanol (3×5 mL) gewaschen. Ausbeute: 240mg (98%) **144** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. > 330°C.

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.15 (1H, s, H-11), 8.64 (1H, dd J 2.0, 6.9 Hz, H-11), 7.88 (1H, dd J 2.1, 6.8 Hz, H-8), 7.40-7.68 (2H, m, H-9 + H-10), 6.82 (3H, m, ArH), 4.29 (2H, t, J 7.3 Hz, $CONCH_2CH_2Ar$), 4.13 (3H, s, NCH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.64 (3H, s, OCH_3), 2.83 (2H, t, J 7.3 Hz, CH_2Ar), 2.46 (3H, s, $NCOCH_3$).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{27}H_{24}N_6O_4$: C 65.31, H 4.87, N 16.93; Gef.: C 65.34, H 4.90, N 16.93.

4.5.2 N-Benzyl-N-(6-cyano-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-3-yl)-acetamid (145)

In Analogie zu **144** erhält man aus 3-Benzylamino-5-oxo-5H-pyrimido[4,5-c]chinolizin-6-carbonitril (**115b**) (160mg, 0.5 mmol) und Essigsäureanhydrid (12 mL) 180mg (98%) **144** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. > 330°C.

1H -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.17 (1H, s, H-1), 9.45 (1H, d J 7,2 Hz, H-10), 7.95 (1H, dd, J 8.8, 6.5 Hz, H-8), 7.72 (1H, dd, J 8.8, 1.1 Hz, H-7), 7.4-7.1 (6H, m, H-9, Ph-H), 5.36 (2H, s, $CONCH_2Ph$), 2.58 (3H, s, $NCOCH_3$).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{21}H_{15}N_5O_2$: C 68.28, H 4.09, N 18.96; Gef.: C 68.11, H 4.19, N 18.99.

4.6 Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der 3-Alkoxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile **146** und des 3-Buthoxy-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**147**)

Eine Suspension des Nitrils **118b** bzw. **121** (0.5 mmol) in dem jeweiligen Alkohol (50 mL) wird mit N,N-Dimethylbenzylamin (2 mmol) versetzt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach 48 h auf Siedetemperatur erhitzt, bis das Edukt vollständig abreagiert hat. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol (5×5 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

4.6.1 3-Benzoyloxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**146a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (176mg, 0.5 mmol) und Benzylalkohol 150mg (76%) **146a** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.03 (1H, s, H-11), 8.54 (1H, dd J 6.9, 2.0 Hz, H-11), 7.82 (1H, m, H-8), 7.40-7.69 (7H, m, H-9, H-10, Ph-H), 5.59 (2H, s, OCH₂Ph), 4.12 (3H, s, NCH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₂H₁₅N₅O₂: C 69.28, H 3.96, N 18.36; Gef.: C 69.09, H 3.78, N 18.42.

4.6.2 3-Butoxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido-[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**146b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (176mg, 0.5 mmol) und *n*-Butanol 144mg (80%) **146b** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.05 (1H, s, H-11), 8.58 (1H, dd J 6.9, 2.0 Hz, H-11), 7.86 (1H, dd J 6.8, 2.1 Hz, H-8), 7.40-7.71 (2H, m, H-9, H-10), 4.50 (2H, t, J 7.1 Hz, OCH₂), 4.13 (3H, s, NCH₃), 1.78 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 1.54 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (3H, t, J 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₇N₅O₂: C 65.70, H 4.93, N 20.16; Gef.: C 65.89, H 4.90, N 20.11.

4.6.3 3-Hexyloxy-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido-[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**146c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (176mg, 0.5 mmol) und *n*-Hexanol 138mg (74%) **146c** als hellgelben Feststoff mit Schmp. 296 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.02 (1H, s, H-11), 8.64 (1H, d J 7.0 Hz, H-11), 7.90 (1H, m, H-8), 7.40-7.68 (2H, m, H-9, H-10), 4.50 (2H, t, J 7.1 Hz, OCH₂), 4.13 (3H, s, NCH₃), 1.79 (2H, m, CH₂), 1.34 (6H, m, (CH₂)₃CH₃), 0.88 (3H, t, J 7.2 Hz, CH₂CH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₁H₂₁N₅O₂: C 67.18, H 5.64, N 18.65; Gef.: C 66.98, H 5.60, N 18.65.

4.6.4 3-(2-Dimethylaminoethoxy)-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**146d**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (176mg, 0.5 mmol) und 2-Dimethylaminoethanol 142mg (77%) **146d** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 300 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.00 (1H, s, H-11), 8.59 (1H, dd J 6.9, 2.0 Hz, H-11), 7.90 (1H, d, J 6.8 Hz, H-8), 7.40-7.68 (2H, m, H-9, H-10), 4.54 (2H, t, J 7.1 Hz, OCH₂), 4.08 (3H, s, NCH₃), 2.73 (2H, t, J 7.1 Hz, CH₂NMe₂), 2.28 (6H, s, NMe₂).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₈N₆O₂: C 62.97, H 5.01, N 23.19; Gef.: C 62.90, H 4.80, N 23.17.

4.6.5 3-Butoxy-5-oxo-5H-benz[4',5']-[1,3]thiazolo[2',3':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrilen (**147**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **121** (178mg, 0.5 mmol) und *n*-Butanol 145mg (81%) **147** als hellgelben Feststoff mit Schmp. > 300 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.15 (1H, s, H-11), 8.76 (1H, d, 7.1 Hz, H-11), 7.40-7.79 (3H, m, H-8, H-9, H-10), 4.51 (2H, t, J 7.1 Hz, OCH₂), 1.77 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 1.54 (2H, m, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (3H, t, J 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₄N₄O₂S: C 61.70, H 4.03, N 15.99; Gef.: C 61.67, H 4.19, N 16.12.

4.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-[Cyano-(hetar-2-yl)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitrile **148**

Zu einer Suspension von 7-Methyl-3-methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']-imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118b**) (353mg, 1 mmol) und des jeweiligen Acetonitrils **96** (1 mmol) in abs. Dimethylformamid (10 mL) gibt man

trockenes Kaliumcarbonat (0.28g, 2 mmol) und erhitzt 2 min unter Rühren zum Sieden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (50 mL) zugegeben und mit Essigsäure (2 mL) neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser (5×10 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Dimethylformamid umkristallisiert und i. Vak. getrocknet.

4.7.1 3-[Cyano-(1-methyl-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-yl)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-carbonitril (148b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (353mg, 1 mmol) und **96b** (171mg, 1 mmol) 0.39g (87%) **148b** als rote Kristalle mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.38 (1H, s, H-11), 8.41 (1H, s, Ar-H), 7.40-7.99 (7H, m, ArH), 4.45 (3H, s, NCH₃), 4.35 (3H, s, NCH₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2220, (CN) 2200 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₅H₁₆N₈O: C 67.56, H 3.73, N 25.21; Gef.: C 67.48, H 3.56, N 24.83.

4.7.2 3-[1,3-Benzothiazol-2-yl-(cyano)-methyl]-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz-[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-6-carbonitril (148c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (353mg, 1 mmol) und **96d** (174mg, 1 mmol) 0.36g (85%) **148c** als dunkel-orange Kristalle mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, CF₃COOD): δ = 10.40 (1H, s, H-11), 8.50 (1H, m, Ar-H), 7.40-8.01 (7H, m, Ar-H), 4.48 (3H, s, NCH₃).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2215, (CN) 2195 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₄H₁₃N₇OS: C 64.42, H 2.93, N 21.91; Gef.: C 64.52, H 3.15, N 22.15.

4.7.3 2-(6-Cyano-7-methyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido-[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-malonitril (**148a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **118b** (353mg, 1 mmol), Malonodinitril (66mg, 1 mmol) und Kaliumcarbonat (280mg, 2 mmol) 310mg (93%) **148a** als rote Kristalle mit Schmp. > 330°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.64 (1H, s, H-11), 8.49 (1H, dd J 6.9, 2.0 Hz, H-11), 7.88 (1H, dd J 6.8, 2.1 Hz, H-8), 7.30-7.61 (2H, m, H-9, H-10), 4.05 (3H, s, NCH₃).
(Acide-H sind wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{max} (KBr): (CN) 2220, (CN) 2200 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₉N₇O: C 63.72, H 2.67, N 28.90; Gef.: C 63.87, H 2.66, N 28.99.

4.8.1 6-Cyano-3-(pyridinium-1-yl)-benz[4',5]imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]-pyrimidin-5-olat (**153a**)

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß wird unter Schutzgasatmosphäre 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo-[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**) (0.67g, 2 mmol) in abs. Pyridin (10 mL) in der Wärme gelöst. Nach Zugabe von Essigsäureanhydrid (0.5 mL) wird 1 h bei 115°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene kristalline Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser (2×5 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 0.62 g (92%) **153a** als dunkel-rote Kristalle mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.20 (1H, s, H-11), 10.09 (2H, d, J 5.4 Hz, 2 α-Pyridin-H), 8.95 (1H, m, γ-Pyridin-H), 8.30-8.54 (3H, m, H-11, 2 β-Pyridin-H), 7.16-7.67 (3H, m, H-8, H-9, H-10).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₀N₆O: C 67.45, H 2.98, N 24.84; Gef.: C 67.33, H 3.06, N 24.93.

4.8.2 6-Cyano-3-(3-methyl-pyridinium-1-yl)-benz[4',5]imidazo[2',1':6,1]pyrido-[2,3-d]pyrimidin-5-olat (**153b**)

In Analogie zu **153a** erhält man aus 3-Methylsulfonyl-5-oxo-5,7-dihydrobenz[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (**118a**) (0.67g, 2 mmol) und β -Picolin **150b** (10 mL) 0.60g (98%) **153b** als dunkel-rote Kristalle mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.20 (1H, s, H-11), 9.98 (1H, s, α -Pyridin-H), 9.86 (1H, d, J 5.4 Hz, α -Pyridin-H), 8.80 (1H, d, J 7.6 Hz, γ -Pyridin-H), 8.25-8.48 (2H, m, H-11, β -Pyridin-H), 7.06-7.63 (3H, m, H-8, H-9, H-10), 2.71 (3H, s, CH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₀H₁₂N₆O: C 68.18, H 3.43, N 23.85; Gef.: C 68.06, H 3.15, N 23.80.

5 Synthese und Reaktionen von 2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-carbonsäuren **155**

5.1 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Amino-5-chlor-pyrimidin-4-carbonsäuren **155**

In einem Rundkolben wird 5-Chlor-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure **92a** (1.20g, 5 mmol) in frisch dest. Dimethylformamid (10 mL) gelöst. Nach Zugabe des jeweiligen Amins (15 mmol) wird bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Dabei sollte die Temperatur des Wasserbades 70°C nicht überschreiten. Der gelbe Rückstand wird in Wasser (10 mL) gelöst und mit kalter 0.2 N Salzsäure (1-2 mL) neutralisiert. Nach ca. 12 h werden die ausgefallenen gelben Kristalle abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Das Rohprodukt ist üblicherweise spektroskopisch rein und kann für die nachfolgenden Reaktionen eingesetzt werden. Zur Reinigung wird aus wässrigem Ethanol (60%) umkristallisiert.

5.1.1 2-Benzylamino-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (**155a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Benzylamin (1.605g, 15 mmol) 0.98g (75 %) **155a** als gelbe Kristalle mit Schmp. 161-162 °C (Zers.).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.26 (1H, br. s, NH), 7.40-7.20 (5H, m, ArH), 4.62 (2H, d, J 6.26 Hz, -CH₂-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.5, 159.8, 158.0, 140.9, 127.8, 127.7, 126.6, 126.2, 112.0, 43.7.

IR ν_{max} (KBr): 3290 (NH), 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₂H₁₀ClN₃O₂: C 54.66, H 3.82, N 15.94; Gef.: C 54.83, H 3.65, N 15.80.

5.1.2 5-Chlor-2-(phenylethylamino)-pyrimidin-4-carbonsäure (**155b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Phenylethylamin (1.815g, 15 mmol) 1.15g (83%) **155b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 171.5-172.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.96 (1H, br. s, COOH), 8.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.83 (1H, br. s, NH), 7.26 (5H, m, ArH), 3.46 (2H, m, -CH₂CH₂-NH), 2.83 (2H, t, J 7.2 Hz, -CH₂CH₂-NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.9, 160.1, 158.3, 157.1, 139.4, 128.7, 128.6, 126.0, 112.0, 42.5, 34.5.

IR ν_{max} (KBr): 3290 (NH), 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₃H₁₂ClN₃O₂: C 56.23, H 4.36, N 15.13; Gef.: C 56.02, H 4.37, N 14.98.

5.1.3 2-Butylamino-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und *n*-Butylamin (1.095g, 15 mmol) 0.69g (60 %) **155c** als gelbe Kristalle mit Schmp. 110-111.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.79 (1H, br. s, COOH), 8.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.84 (1H, br. s, NH), 3.11 (2H, m, -CH₂CH₂-NH), 1.48 (2H, m, -CH₂CH₂), 1.27 (2H, m, -CH₂CH₃), 0.87 (3H, t, J 7.2 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.1, 160.2, 158.4, 156.9, 111.6, 40.5, 30.6, 19.5, 13.6.

IR ν_{\max} (KBr): 3280 (NH), 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₂ClN₃O₂: C 47.07, H 5.27, N 18.30; Gef.: C 47.38, H 5.59, N 18.28.

5.1.4 5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure (155d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Diethylamin (1.095g, 15 mmol) 0.87g (76 %) **155d** als gelbe Kristalle mit Schmp. 116-117 °C (Zers.)

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 10.05 (1H, br. s, COOH), 8.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.65 (4H, q, J 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.17 (6H, t, J 7.3 Hz, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 165.1, 158.1, 157.4, 156.5, 111.6, 40.5, 19.5.

IR ν_{\max} (KBr): 1710 (COOH) cm⁻¹.

MS (EI): *m/z* (%): 229 (31) [M⁺], 214 (100), 200 (14), 183 (33), 168 (26), 154 (16), 140 (40), 128 (12), 56 (13).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₂ClN₃O₂: C 47.07, H 5.27, N 18.30; Gef.: C 47.11, H 5.27, N 18.34.

5.1.5 5-Chlor-2-dipropylamino-pyrimidin-4-carbonsäure (155e)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Dipropylamin (1.515g, 15 mmol) 0.79g (62%) **155e** als gelbe Kristalle mit Schmp. 105-106.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 10.09 (1H, br. s, COOH), 8.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.57 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.65 (4H, m, CH₂CH₃), 0.90 (6H, t, J 7.2 Hz, CH₂CH₃).

IR ν_{\max} (KBr): 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₆ClN₃O₂: C 51.27, H 6.26, N 16.30; Gef.: C 51.41, H 6.50, N 16.44.

5.1.6 5-Chlor-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155f)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Pyrrolidin (1.095g, 15 mmol) 0.88g (78%) **155f** als gelbe Kristalle mit Schmp. 160-161 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.12 (1H, br. s, COOH), 8.47 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.45 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.92 (4H, m, -CH₂CH₂-).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.1, 158.1, 157.6, 156.7, 111.5, 46.6, 24.9.

IR ν_{\max} (KBr): 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₀ClN₃O₂: C 47.48, H 4.43, N 18.46; Gef.: C 47.67, H 4.12, N 18.50.

5.1.7 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155g)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Piperidin (1.275g, 15 mmol) 0.94g (78%) **155g** als gelbe Kristalle mit Schmp. 127.5-128.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.10 (1H, br. s, COOH), 8.48 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.71 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.63 (4H, m, 2CH₂), 1.52 (2H, m, CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.0, 158.8, 158.4, 156.5, 111.6, 44.5, 25.1, 24.0.

IR ν_{\max} (KBr): 1710 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₀H₁₂ClN₃O₂: C 49.70, H 5.00, N 17.39; Gef.: C 49.79, H 4.90, N 17.39.

5.1.8 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155h)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Morpholin (1.305g, 15 mmol) 0.93g (77%) **115h** als gelbe Kristalle mit Schmp. 119.5-120.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.70 (1H, br. s, COOH), 8.48 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.67 (8H, m, Morpholin H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.9, 158.9, 158.5, 156.5, 112.7, 65.7, 43.9.

IR ν_{\max} (KBr): 1705 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₀ClN₃O₃: C 44.37, H 4.14, N 17.25; Gef.: C 44.30, H 4.26, N 16.99.

5.1.9 2-(4-Carbamoylpiperidin-1-yl)-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155i)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Benzylamin (1.920g, 15 mmol) 1.20g (84%) **155i** als gelbe Kristalle mit Schmp. 121.5-122.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.90 (1H, br. s, COOH), 8.45 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.30 (1H, s, CONH), 6.82 (1H, s, CONH), 4.54 (1H, m, Piperidin-H), 2.93 (2H, m, Piperidin-H), 2.39 (2H, m, Piperidin-H), 1.80 (2H, m, Piperidin-H), 1.44 (2H, m, Piperidin-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 175.9, 165.0, 158.8, 158.5, 156.6, 111.9, 44.3, 41.4, 27.9.

IR ν_{\max} (KBr): 1715 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₃ClN₄O₃: C 46.41, H 4.60, N 19.68; Gef.: C 46.59, H 4.76, N 19.70.

5.1.10 5-Chlor-2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155j)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und 4-Benzylpiperidin (2.625g, 15 mmol) 0.88g (54%) **155j** als gelbe Kristalle mit Schmp. 111-112 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.34-7.1 (5H, m, ArH), 5.20 (2H, m, CH₂Ph), 4.63 (2H, m, Piperidin-H), 2.90 (2H, m, Piperidin-H), 2.56 (2H, m, Piperidin-H), 1.77 (2H, m, Piperidin-H), 1.27 (1H, m, Piperidin H). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 1720 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₈ClN₃O₂: C 61.54, H 5.47, N 12.66; Gef.: C 61.55, H 5.21, N 12.72.

5.1.11 2-(1-Azepanyl)-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (155k)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92a** und Azepan (1.485g, 15 mmol) 0.81g (64 %) **155k** als gelbe Kristalle mit Schmp. 133.5-134.5 °C (Zers.)

¹H-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.85-3.7 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.90-1.45 (8H, m, -(CH₂)₄-). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

IR ν_{\max} (KBr): 1715 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₄ClN₃O₂: C 51.67, H 5.52, N 16.43; Gef.: C 51.54, H 5.41, N 16.12.

5.1.12 5-Brom-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (155l)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **92b** (0.56g, 2 mmol) und Morpholin (1.305g, 6 mmol) 0.44g (76%) **155l** als gelbe Kristalle mit Schmp. 131.5 - 132.5 °C (Zers.).

¹H-NMR (100 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.56 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.74 (8H, m, Morphin-H). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.9, 158.9, 158.5, 156.5, 112.7, 65.7, 43.9.

IR ν_{\max} (KBr): 1705 (COOH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₀BrN₃O₃: C 37.52, H 3.50, N 14.59; Gef.: C 37.39, H 3.34, N 14.55.

5.2.1 2-Benzylamino-5-chlorpyrimidin (160a)

2-Benzylamino-5-chlorpyrimidin-4-carbonsäure (**155a**) (0.47g, 2 mmol) wird 1-3 min auf 160-170°C erhitzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Nach dem Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur erhält man 0.43g (99%) **160a** in reiner Form, als leicht gelbliche Kristalle mit Schmp. 109 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.36 (2H, s, Pyrimidin-H), 7.41-7.23 (5H, m, ArH), 6.70 (1H, d, J 6.2 Hz, NH), 4.62 (2H, d, J 6.2 Hz, -CH₂-NH).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₀ClN₃: C 60.14, H 4.59, N 19.13; Gef.: C 60.27, H 4.55, N 18.97.

5.2.2 5-Chlor-2-diethylaminopyrimidin (160b)

In Analogie zu **160a** erhält man aus 5-Chlor-2-dimethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure (**155d**) (0.46g, 2 mmol) 0.36g (99%) **160b** als leicht gelbliche Kristalle mit Schmp. 86 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.37 (2H, s, Pyrimidin-H), 3.65 (4H, q, J 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.17 (6H, t, J 7.3 Hz, CH₂CH₃).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₈H₁₂ClN₃: C 51.76, H 6.52, N 22.63; Gef.: C 51.85, H 6.79, N 22.69.

5.2.3 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin (160c)

In einem Rundkolben wird 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (**155g**) (0.48g, 2 mmol) in Toluol (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Tripropylamin (0.1 mL) wird 1 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausbeute: 390mg (99%) **160c** in reiner Form, als leicht gelbliche Kristalle mit Schmp. 96 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.36 (2H, s, Pyrimidin-H), 3.70 (4H, m, *CH*₂-N-*CH*₂), 1.63-1.49 (6H, 2m, -(*CH*₂)₃-).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.8, 156.2, 117.0, 44.8, 25.5, 24.5.

MS (EI) *m/z* (%): 197 (*M*⁺) (100), 182 (49), 168 (73), 154 (44), 142 (25), 114 (32), 84 (19).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₈H₁₂ClN₃: C 54.69, H 6.12, N 21.26; Gef.: C 54.75, H 6.12, N 21.41.

5.3.1 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (161a)

5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (**155g**) (2.41g, 10 mmol) wird in abs. Benzol (20 mL) suspendiert und mit Thionylchlorid (2.38g, 20 mmol) versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h zum Sieden. Dann destilliert man das Lösungsmittel und den Überschuß an Thionylchlorid i. Vak. ab. Zu dem Rückstand fügt man abs. Benzol (15 mL) und destilliert i. Vak. erneut ab. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohprodukt kann in weitere Ansätze eingesetzt werden. Ausbeute: 2.57g (99%) **161a** als gelbe Kristalle mit Schmp. 94-95 °C.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.87-3.73 (4H, m, *CH*₂-N-*CH*₂), 1.75-1.45 (6H, m, -(*CH*₂)₃-).

5.3.2 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**161b**)

In Analogie zu **161a** erhält man aus 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (**155h**) (2.43g, 10 mmol) und Thionylchlorid (2.38g, 20 mmol) 2.60g (100%) **161b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 97-98 °C.

¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.80 (8H, m, Morpholin-H).

5.4.1 2-[5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-propionitril (**116a**)

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten 100 mL Rundkolben wird unter Schutzgasatmosphäre Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**) (240mg, 2 mmol) in abs. Dioxan (20 mL) gelöst und mit abs. Pyridin (2.2 mmol) versetzt. Dann fügt man 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**161a**) (0.52g, 2 mmol) in einer Portion zu, rührt erst 10 min bei Raumtemperatur und erhitzt dann unter Stickstoff auf 80-90°C. Nach 1.5 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Wasser (50 mL) verrieben. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 0.65g (95%) **116a** als gelbe Kristalle mit Schmp. 232-233 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.4 (1H, br. s, chelat-H), 8.52 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.49 (1H, br. t, α-Pyridin-H), 8.25 (1H, ddd, J 8.8, 7.4, 1.5 Hz, γ-Pyridin-H), 7.46 (1H, d, J 8.8 Hz, Pyridin-H), 7.43 (1H, dd, J 7.4, 5.6 Hz, Pyridin-H), 3.77-3.69 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.75-1.45 (6H, m, -(CH₂)₃-).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₆ClN₅O: C 59.74, H 4.72, N 20.49; Gef.: C 59.71, H 4.97, N 20.61.

5.4.2 2-[5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-2-oxo-1-(pyridin-2-yl)-propionitril (**116b**)

In Analogie zu **116a** erhält man aus Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**) (240mg, 2 mmol) und 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**161b**) (0.52g, 2 mmol) 0.58g (84%) **116b** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 247-248 °C.

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15.40 (1H, br. s, chelat-H), 8.53 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.49 (1H, br. t, α-Pyridin-H), 8.25 (1H, ddd, J 8.8, 7.4, 1.5 Hz, γ-Pyridin-H), 7.46 (1H, d, J 8.8 Hz, Pyridin-H), 7.43 (1H, dd, J 7.4, 5.6 Hz, Pyridin-H), 3.69 (8H, m, Morpholin-CH₂).

IR ν_{max} (KBr): 2195 (CN) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 343 (M⁺) (98), 308 (100), 285 (76), 250 (16), 197 (14), 145 (55), 117 (21), 90 (16).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₄ClN₅O₂: C 55.90, H 4.10, N 20.37; Gef.: C 55.93, H 4.15, N 20.21.

6 Synthese und Reaktionen der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide **162**

6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide **162**

In einem 100 mL Rundkolben wird unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Amin (10 mmol) in abs. Dioxan (50 mL) gelöst und mit abs. Triethylamin (1.52 mL, 11 mmol) versetzt. Dann fügt man 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäurechlorid (**97**) (2.55g, 10 mmol) in einer Portion zu und rührt erst 10 min bei Raumtemperatur und erhitzt dann 1 h unter Stickstoff auf 80-90°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser (3×20 mL) und Ethanol (10 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die dargestellten Amide sind spektroskopisch rein und können für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

6.1.1 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (162a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **97** und α -Aminopyridin (0.94g, 10 mmol) 3.00g (94%) **162a** als weißen Feststoff mit Schmp. 162-164 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.38 (1H, s, CONH), 9.43 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.42 (1H, d, J 4.90, α -Pyridin-H), 8.19 (1H, d, J 8.29, Pyridin-H), 7.93 (1H, dd, J 8.29, 7.18, Pyridin-H), 7.26 (1H, dd, J 5.30, 7.18, Pyridin-H), 3.45 (3H, s, SO₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 163.1, 161.3, 160.3, 158.9, 151.0, 148.8, 139.1, 130.2, 121.3, 114.6, 40.1.

IR ν_{\max} (KBr): 3342 (NHCO), 1709 (CO), 1335, 1137 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 312 (M⁺) (17), 121 (100), 78 (40).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₉ClN₄O₃S: C 42.25, H 2.90, N 17.92; Gef.: C 42.15, H 2.76, N 18.11.

6.1.2 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (162d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus **97** (2.55g, 10 mmol) und p-Chloranilin (1.27g, 10 mmol) 3.26g (95%) **162d** als gelbe Kristalle mit Schmp. 236 - 237 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.18 (1H, s, CONH), 9.44 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.70 (2H, m, Ar-H), 7.50 (2H, m, Ar-H), 3.45 (3H, s, SO₂CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.7, 160.3, 160.2, 158.1, 136.5, 129.9, 129.0, 128.5, 121.5, 39.8.

IR ν_{\max} (KBr): 3309 (NHCO), 1697 (CO), 1330, 1133 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 345 (M⁺-1) (62), 192 (100), 126 (15), 113 (88), 99 (20), 80 (38).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₂H₉Cl₂N₃O₃S: 41.63, H 2.62, N 12.14; Gef.: C 41.64, H 2.90, N 12.26.

6.2.1 3-Methylsulfonyl-5*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimido[4,5-*e*]pyrimidin-5-on (**164**)

Das Amid **162a** (0.62g, 2 mmol) wird in abs. Dimethylformamid (20 mL) gelöst, mit Kaliumcarbonat (280mg, 2 mmol) versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Danach wird das Dimethylformamid i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser (40 mL) suspendiert und der unlösliche Feststoff über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wird solange mit Essigsäure versetzt, bis die Kristallisation des Produktes einsetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser (10 mL) und Ethanol (5 mL) gewaschen, aus Dimethylformamid umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Ausbeute 177mg (32%) **164** als gelber Feststoff mit Schmp. > 300°C.

¹H-NMR (500 MHz, CF₃COOD): δ = 9.92 (1H, s, 1-H), 9.43 (1H, d, J 6.7 Hz, 10-H), 8.54 (1H, dd, J 8.69, 8.02 Hz, 8-H), 8.02 (1H, d, J 8.69 Hz, 7-H), 7.98 (1H, dd, J 6.7, 8.02 Hz, 9-H), 3.58 (s, 3H, SO₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CF₃COOD): δ = 160.1, 158.6, 154.2, 148.2, 145.5, 144.3, 134.1, 124.9, 124.7, 120.0, 40.6.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₈N₄O₃S: C 47.82, H 2.92, N 20.28; Gef.: C 48.04, H 2.86, N 20.21.

6.3 Umsetzungen der 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäureamide **162** mit Nucleophilen

6.3.1 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**162a**) mit Diethylamin

Zu einer Suspension von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**162a**) (0.50g, 1.6 mmol) in abs. Dioxan (15 ml) werden Triethylamin (160mg, 1.6 mmol) und Diethylamin (117mg 1.6 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Wasser (50 mL) verrieben. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2×50 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.38$): 161mg (33%) 5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**167a**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 115-116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.99$ (1H, s, NHCO), 8.52 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.39 (1H, dd, J 4.91, 0.92 Hz, α -Pyridin-H), 8.17 (1H, d, J 8.30 Hz, Pyridin-H), 7.87 (1H, ddd, J 8.30, 6.88, 0.92 Hz, Pyridin-H), 7.21 (1H, dd, J 6.88, 4.91 Hz, Pyridin-H), 3.58 (4H, q, J 6.9 Hz, 2CH₂), 1.13 (6H, t, J 6.9 Hz, 2CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 168.1, 163.9, 163.6, 162.4, 156.4, 153.7, 143.8, 125.7, 119.3, 117.7, 47.2, 18.0$.

IR ν_{\max} (KBr): 3317 (NHCO), 1700 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 305 (M^+) (5), 270 (100), 226 (8), 121 (15), 78 (12).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₄H₁₆ClN₅O: C 54.99, H 5.27, N 22.90; Gef.: C 54.82, H 5.30, N 22.78.

2.Fraktion: ($R_f = 0.16$): 364mg (65%) 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid (**168a**) als weiße Kristalle mit Schmp. 193-195 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.18$ (1H, s, NHCO), 8.74 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.39 (1H, dd, J 4.87, 0.97 Hz, α -Pyridin-H), 8.14 (1H, d, J 8.32 Hz, Pyridin-H), 7.87 (1H, ddd, J 8.32, 6.94, 0.97 Hz, Pyridin-H), 7.21 (1H, dd, J 6.94, 4.87 Hz, Pyridin-H), 3.68 (2H, q, J 7.03 Hz, CH₂), 3.67 (2H, q, J 7.03 Hz, CH₂), 3.32 (3H, s, SO₂CH₃), 1.17 (6H, m, 2CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.1, 160.9, 160.3, 159.9, 151.2, 120.2, 118.2, 114.2, 45.2, 42.2, 42.0, 12.58, 12.55$.

IR ν_{\max} (KBr): 3453 (NHCO), 1703 (CO), 1321, 1144 (SO₂) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 349 (M^+) (0.2), 270 (100), 121 (37), 78 (14).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₁₉N₅O₃S: C 51.56, H 5.48, N 20.04; Gef.: C 51.62, H 5.41, N 19.93.

6.3.2 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) mit Diethylamin

In Analogie zu obiger Vorschrift wird 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) (0.5 g, 1.45 mmol) in abs. Dioxan (15 ml) mit Triethylamin (0.146 g, 1.45 mmol) und Diethylamin (0.11 g, 1.45 mmol) versetzt und 1.5 h bei 100°C gerührt. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.56$): 158mg (32%) 5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**167b**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 168-170 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.81$ (1H, s, NHCO), 8.55 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.75 (2H, m, ArH), 7.44 (2H, m, ArH), 3.58 (4H, q, J 7.01 Hz, 2CH₂), 1.14 (6H, t, J 7.01 Hz, 2CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162.3$, 158.4, 158.3, 157.9, 137.1, 128.8, 127.8, 121.1, 112.1, 41.7, 12.6.

IR ν_{max} (KBr): 3302 (NHCO), 1677 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 338 (M^+) (42), 323 (37), 183 (100), 154 (16), 128 (21), 71(14).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₁₆Cl₂N₄O: C 53.11, H 4.75, N 16.52; Gef.: C 53.06, H 4.56, N 16.19.

2.Fraktion: ($R_f = 0.32$): 345mg (62%) 5-Chlor-2-diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**168b**) als weiße Kristalle mit Schmp. 180-181 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.89$ (1H, s, NHCO), 8.76 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.71 (2H, m, ArH), 7.44 (2H, m, ArH), 3.68 (4H, m, 2CH₂), 3.35 (3H, s, SO₂CH₃), 1.18 (6H, m, 2CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.5$, 161.1, 160.3, 160.1, 137.2, 128.8, 127.8, 121.2, 118.3, 45.1, 42.2, 42.0, 12.6, 12.5.

IR ν_{max} (KBr): 3296 (NHCO), 1696 (CO), 1308, 1144 (SO₂) cm^{-1} .

MS (EI): m/z (%): 382 (M^+) (100), 367 (34), 256 (53), 228 (72), 163 (91), 149 (24), 121 (45), 99 (42), 79 (36), 56 (49), 42 (43).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{16}H_{19}ClN_4O_3S$: C 50.19, H 5.00, N 14.63; Gef.: C 50.15, H 5.09, N 14.70.

6.3.3 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) mit Morpholin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) (0.50 g, 1.44 mmol) wird in DMSO (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (160mg, 1.6 mmol) und Morpholin (140mg, 1.6 mmol) wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (50 mL) aufgenommen. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser (20 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: (R_f = 0.29): 336mg (59%) 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**167c**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 222-223 °C.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.77 (1H, s, NHCO), 8.60 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.75 (2H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 3.72 (8H, m, Morpholin-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 161.5, 158.6, 158.4, 156.9, 136.6, 128.3, 127.5, 121.0, 113.1, 65.4, 43.7.

IR ν_{max} (KBr): 3297 (NHCO), 1697 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 353 (M^+) (56), 295 (8), 197 (100), 167 (16), 141 (28), 114 (15).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_{14}Cl_2N_4O_2$: C 51.01, H 4.00, N 15.86; Gef.: C 51.12, H 3.87, N 15.79.

2.Fraktion: (R_f = 0.11): 148mg (23%) 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**168c**) als weiße Kristalle mit Schmp. 226-228 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.87 (1H, s, NHCO), 8.79 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.70 (2H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 3.78 (8H, m, Morpholin-H), 3.35 (3H, s, SO₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.7, 160.6, 160.3, 159.9, 136.6, 128.3, 127.5, 121.1, 118.8, 65.4, 44.7, 43.8.

IR ν_{\max} (KBr): 3318 (NHCO), 1701 (CO), 1328, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 396 (M⁺) (100), 270 (68), 242 (41), 212 (12), 194 (16), 179 (25), 121 (12), 79 (32), 55 (27), 42 (34).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₇ClN₄O₄S: C 48.43, H 4.32, N 14.12; Gef.: C 48.35, H 4.50, N 14.00.

6.3.4 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) mit Benzothiazol-2-yl-acetonitril (**96d**)

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) (0.50 g, 1.44 mmol) wird in DMSO (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (160mg, 1.6 mmol) und (Benzothiazol-2-yl)acetonitril (**96d**) (250mg, 1.44 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (50 mL) aufgenommen. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (20 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/*i*-PrOH/Cyclohexan (7:3:5) aufgetrennt.

1. Fraktion: (R_f = 0.76) 29 mg (14%) nicht umgesetztes (Benzothiazol-2-yl)acetonitril (**96d**). Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich mit authentischem Material.

2. Fraktion: (R_f = 0.66): 70 mg (14%) nicht umgesetztes Amid (**162d**). Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich mit authentischem Material.

3. Fraktion: (R_f = 0.53): 356mg (56%) 5-Chlor-2-[cyano-(2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)-methyl]-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**170a**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 305-307 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.03 (1H, br. s, chelat-H), 11.05 (1H, s, NHCO), 8.99 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.92 (1H, d, 7.82 Hz, Benzothiazol-H), 7.79 (2H, d, J 8.77 Hz,

ArH), 7.63 (1H, d, J 8.04, Benzothiazol-H), 7.48 (2H, d, J 8.77 Hz, *ArH*), 7.45 (1H, m, Benzothiaz.-H), 7.27 (1H, m, Benzothiazol-H).

IR ν_{\max} (KBr): 3342 (NHCO), 2203 (CN), 1703 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 439 (M^+) (63), 286 (100), 251 (44), 199 (21), 174 (93), 146 (55), 127 (16).

HRMS (EI): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$: 439.0062; Gef.: 439.0028; Abw. -3 mmu

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$: C 54.56, H 2.52, N 15.91; Gef.: C 54.71, H 2.40, N 16.10.

4.Fraktion: ($R_f = 0.34$): 135mg (20%) 5-Chlor-2-cyano-(2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)-methyl-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**171a**) als gelbe Kristalle mit Schmp. > 330 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.80$ (1H, br. s, chelat-H), 11.01 (1H, s, NHCO), 9.08 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.00 (1H, m, Benzothiazol-H), 7.77-7.72 (3H, m, Benzothiazol-H und *ArH*), 7.51-7.48 (3H, m, Benzothiazol-H und *ArH*), 7.34 (1H, m, Benzothiazol-H), 3.43 (3H, s, SO_2CH_3).

IR ν_{\max} (KBr): 3374 (NHCO), 2203 (CN), 1703 (CO), 1315, 1143 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 483 (M^+) (36), 405 (14), 376 (12), 329 (32), 266 (100), 252 (27), 226 (14), 199 (66), 174 (46), 127 (43).

HRMS (EI): Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$: 483.0227; Gef.: 483.0177; Abw. -5 mmu

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$: C 52.12, H 2.92, N 14.47; Gef.: C 52.08, H 2.90, N 14.69.

6.3.5 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) mit Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**)

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**162d**) (0.50 g, 1.44 mmol) wird in DMSO (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (160mg, 1.6 mmol) und Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**) (180mg, 1.44 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (50 mL) aufgenommen. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser (20 mL) gewaschen und i.

Vak. getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäure-ethylester/Cyclohexan/Methanol (8:2:0.2) aufgetrennt.

1. Fraktion: ($R_f = 0.56$)

90 mg (18%) nicht umgesetztes Amid (**162d**). Die Identifizierung erfolgt durch Vergleich mit authentischem Material.

2.Fraktion: ($R_f = 0.42$): 211mg (38%) 5-Chlor-2-cyano-(1,2-dihydro-2-pyridinyliden)-methyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**170b**) als orangene Kristalle mit Schmp. 293-294 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.43$ (1H, br. s, chelat-H), 11.03 (1H, s, NHCO), 8.76 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.16 (1H, dd J 5.82, 1.42 Hz, α -Pyridin-H), 7.84 (1H, ddd, J 8.61, 7.09, 1.42 Hz, Pyridin-H), 7.77 (2H, d, J 8.67 Hz, ArH), 7.47 (2H, d, J 8.84 Hz, ArH), 7.44 (1H, d, J 8.61 Hz, Pyridin-H), 6.87 (1H, dd, J 7.09, 5.82 Hz, Pyridin-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.1, 161.7, 157.7, 151.9, 140.3, 137.1, 136.6, 128.8, 127.9, 121.3, 120.4, 119.9, 115.9, 112.7, 68.9$.

IR ν_{max} (KBr): 3328 (NHCO), 2196(CN), 1710 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 383 (M^+) (26), 230 (37), 143 (7), 118 (100).

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: C 56.27, H 2.88, N 18.23; Gef.: C 55.99, H 2.82, N 18.17.

3.Fraktion: ($R_f = 0.22$): 269mg (44%) 5-Chlor-2-cyano-(1,2-dihydro-2-pyridinyliden)-methyl-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-(4-chlorphenyl)-amid (**171b**) als orange Kristalle mit Schmp. 306-308 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 15.30$ (1H, br. s, chelat-H), 11.07 (1H, s, NHCO), 8.88 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.34 (1H, m, α -Pyridin-H), 8.04 (1H, ddd, J 8.59, 7.05, 1.38 Hz, Pyridin-H), 7.75 (2H, d, J 8.82 Hz, ArH), 7.57 (1H, d, J 8.59 Hz, Pyridin-H), 7.46 (2H, d, J 8.82 Hz, ArH), 7.12 (1H, m, Pyridin-H), 3.41 (3H, s, SO_2CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 166.6, 163.3, 160.0, 156.6, 151.9, 141.8, 137.5, 137.2, 128.8, 127.9, 121.4, 120.5, 119.6, 115.2, 71.2, 45.0$.

IR ν_{max} (KBr): 3296 (NHCO), 2197 (CN), 1703 (CO), 1301, 1163 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 427 (M^+) (100), 383 (10), 273 (22), 210 (34), 143 (10), 118 (10).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{19}H_{14}ClN_5O_3S$: C 53.34, H 3.30, N 16.37; Gef.: C 53.46, H 3.15, N 16.33.

7 Umsetzung von 5-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Nucleophilen

7.1 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Diethylamin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50g, 1.9 mmol) wird in abs. Dioxan (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (200mg, 2 mmol) und Diethylamin (150mg, 2 mmol) wird 20 min bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.68$): 62mg (14%) 5-Chlor-2-diethylamino-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173a**) als gelbes Öl.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.29$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.44 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 3.60 (4H, q, J 7.07 Hz, CH_2-N-CH_2), 1.42 (3H, t, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 1.18 (6H, t, J 7.07 Hz, 2 NCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 164.4, 158.3, 158.2, 155.4, 113.7, 62.3, 42.5, 14.2, 12.8$.

IR ν_{max} (KBr): 1735 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{11}H_{16}ClN_3O_2$: C 51.27, H 6.26, N 16.30; Gef.: C 51.12, H 6.34, N 16.25.

2.Fraktion: ($R_f = 0.45$): 481mg (84%) 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**174a**) als weiße Kristalle mit Schmp. 103-104 °C (Ethanol).

¹H-NMR (500 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.73 (1H, s, Pyrimidin-H), 4.40 (2H, q, J 7.10 Hz, OCH₂CH₃), 3.73 (4H, m, CH₂'-N-CH₂), 3.23 (3H, s, SO₂CH₃), 1.42 (3H, t, J 7.10 Hz, OCH₂CH₃), 1.22 (6H, verbreitetes q, CH₃'CH₂' NCH₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-d₆): δ = 164.8, 161.1, 159.8, 158.2, 118.3, 62.8, 45.5, 42.8, 42.7, 14.0, 12.9, 12.8.

IR ν_{\max} (KBr): 1735 (CO), 1300, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 301 (M⁺) (63), 286 (100), 272 (23), 227 (47), 163 (33), 149 (42).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₂H₁₉N₃O₄S: C 47.83, H 6.35, N 13.94; Gef.: C 47.97, H 6.37, N 14.02.

7.2 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172) mit Pyrrolidin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50g, 1.9 mmol) wird in abs. Dioxan (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (0.2 g, 2 mmol) und Pyrrolidin (150mg, 2 mmol) wird 20 min bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: (R_f = 0.52): 341mg (71%) 5-Chlor-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173b**) als gelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (1H, s, Pyrimidin-H), 4.42 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH₂CH₃), 3.47 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 1.91 (4H, m, CH₂CH₂), 1.35 (3H, t, J 7.11 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.2, 158.4, 158.2, 155.4, 113.5, 62.3, 47.0, 25.5, 14.1.

IR ν_{\max} (KBr): 1735 (CO) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 255 (M⁺) (42), 226 (100), 198 (24), 181 (56), 153 (12), 140 (16).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₄ClN₃O₂: C 51.67, H 5.52, N 16.43; Gef.: C 51.56, H 5.34, N 16.21.

2.Fraktion: ($R_f = 0.28$): 144mg (25%) 5-Methylsulfonyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**174b**) als weiße Kristalle mit Schmp. 134.5-135.5 °C (Ethanol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.75$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.43 (2H, q, J 7.10 Hz, OCH_2CH_3), 3.61 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.19 (3H, s, SO_2CH_3), 1.97 (4H, m, CH_2CH_2), 1.40 (3H, t, J 7.10 Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.8, 160.0, 159.9, 159.3, 118.4, 63.0, 47.5, 47.4, 45.5, 25.4, 25.3, 14.0$.

IR ν_{max} (KBr): 1730 (CO), 1300, 1130 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 299 (M^+) (64), 270 (32), 225 (68), 161 (72), 147 (100).

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 48.15, H 5.72, N 14.04; Gef.: C 48.31, H 5.72, N 14.12.

7.3 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Piperidin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50g, 1.9 mmol) wird in abs. Acetonitril (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (200mg, 2 mmol) und Piperidin (170mg, 2 mmol) wird 20 min bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.63$): 364mg (71%) 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173c**) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.51$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.37 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 3.70 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 1.61 (2H, m, Piperidin- CH_2), 1.51 (4H, m, Piperidin- CH_2), 1.32 (3H, t, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 163.7, 159.2, 159.1, 155.5, 112.4, 62.4, 44.8, 25.5, 24.3, 14.2$.

IR ν_{max} (KBr): 1735 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{12}H_{16}ClN_3O_2$: C 53.44, H 5.98, N 15.58; Gef.: C 53.60, H 5.78, N 15.59.

2.Fraktion: ($R_f = 0.40$): 127mg (22%) 5-Methylsulfonyl-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**174c**) als weiße Kristalle mit Schmp. 111.4-111.5 °C (Ethanol).

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.74$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.35 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 3.84 (4H, m, CH_2-N-CH_2), 3.25 (3H, s, SO_2CH_3), 1.64 (2H, m, Piperidin- CH_2), 1.56 (4H, m, Piperidin- CH_2), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.3, 160.8, 160.7, 159.0, 118.1, 62.8, 45.1, 45.0, 25.7, 24.2, 14.0$.

IR ν_{max} (KBr): 1745 (CO), 1300, 1130 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 313 (M^+) (57), 284 (55), 239 (64), 175 (67), 161 (100), 83 (22).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{13}H_{19}N_3O_4S$: C 49.83, H 6.11, N 13.41; Gef.: C 49.81, H 6.09, N 13.48.

7.4 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Morpholin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50g, 1.9 mmol) wird in abs. DMSO (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (200mg, 2 mmol) und Morpholin (172mg, 2 mmol) wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (1:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.68$): 261mg (49%) 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173d**) als gelbes Öl.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.60$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.33 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 3.83 (4H, m, CH_2-O-CH_2), 3.67 (4H, m, CH_2-N-CH_2), 1.30 (3H, t, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162.9, 160.4, 158.7, 158.6, 112.8, 65.3, 62.2, 43.85, 13.5$.

IR ν_{max} (KBr): 1735 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{11}H_{14}ClN_3O_3$: C 48.63, H 5.19, N 15.47; Gef.: C 58.60, H 5.38, N 15.35.

2.Fraktion: ($R_f = 0.51$): 329mg (51%) 5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**174d**) als weiße Kristalle mit Schmp. 163-164 °C (Ethanol).

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.79$ (1H, s, Pyrimidin-H), 4.35 (2H, q, J 7.11 Hz, OCH_2CH_3), 3.84 (4H, m, CH_2-O-CH_2), 3.68 (4H, m, CH_2-N-CH_2), 3.27 (3H, s, SO_2CH_3), 1.32 (t, J 7.11 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.5, 160.7, 159.3, 158.5, 118.5, 65.6, 62.4, 44.7, 44.1, 13.5$.

IR ν_{max} (KBr): 1745 (CO), 1290, 1130 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 315 (M^+) (50), 241 (37), 212 (35), 177 (100), 163 (69), 121 (33).

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{12}H_{17}N_3O_5S$: C 45.71, H 5.43, N 13.33; Gef.: C 45.89, H 5.38, N 13.50.

7.5 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Benzothiazol-2-yl-acetonitril (**96d**)

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50 g, 1.9 mmol) und Benzothiazol-2-yl-acetonitril (**96d**) (250mg, 1.44 mmol) werden in DMSO (15 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (200mg, 2 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser (50 mL) aufgenommen. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser (20 mL) gewaschen, i. Vak. getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol (9:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.62$): 205mg (30%) 5-Chlor-2-[cyano-(2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)-methyl]-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**175a**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 233-235 °C.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13.05$ (1H, br. s, chelat-H), 8.95 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.88 (1H, d, J 7.77 Hz, Benzothiazol-H), 7.62 (1H, d, J 7.88 Hz, Benzothiazol-H), 7.43

(1H, dd, J 7.77, 7.74 Hz, Benzothiazol-H) 7.27 (1H, dd, J 7.88, 7.77 Hz, Benzothiazol-H), 4.47 (2H, q, J 7.10 Hz, CH₂), 1.41 (3H, t, J 7.10 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.3, 162.7, 160.7, 158.1, 157.7, 139.3, 127.3, 127.2, 123.2, 121.9, 118.3, 117.9, 113.4, 72.8, 62.4, 13.9.

IR ν_{max} (KBr): 2197 (CN), 1742 (CO) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 358 (M⁺) (100), 286 (47), 251 (27), 199 (36), 173 (36), 146 (59), 108 (27), 69 (31).

HRMS (EI): Ber. für C₂₆H₁₁ClN₄O₂S: 358.0291; Gef.: 358.0275; Abw. -2 mmu

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₁₁ClN₄O₂S: C 53.56, H 3.09, N 15.62; Gef.: C 53.64, H 3.21, N 15.60.

2.Fraktion: (R_f = 0.42): 458mg (60%) 2-Cyano-(2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)-methyl-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**176a**) als gelbe Kristalle mit Schmp. 250-251 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.45 (1H, br. s, chelat-H), 9.07 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.99 (1H, d, J 7.79 Hz, Benzothiazol-H), 7.72 (1H, d, J 7.92 Hz, Benzothiazol-H), 7.52 (1H, dd, J 7.79, 7.75 Hz, Benzothiazol-H) 7.35 (1H, dd, J 7.92, 7.75 Hz, Benzothiazol-H), 4.47 (2H, q, J 7.10 Hz, CH₂), 3.33 (3H, s, SO₂CH₃), 1.21 (3H, t, J 7.10 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.7, 165.2, 162.6, 158.4, 157.7, 139.5, 128.1, 127.5, 123.9, 122.3, 119.4, 118.2, 114.2, 73.2, 62.7, 44.6, 13.7.

IR ν_{max} (KBr): 2210 (CN), 1768 (CO), 1321, 1143 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 402 (M⁺) (100), 328 (45), 266 (30), 251 (43), 199 (47), 173 (18), 146 (20), 91 (43).

HRMS (EI): Ber. für C₁₇H₁₄N₄O₄S₂: 402.0457; Gef.: 402.0440; Abw. -2 mmu

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₄N₄O₄S₂: C 50.74, H 3.51, N 13.92; Gef.: C 50.90, H 3.47, N 13.92.

7.6 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**)

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (0.50 g, 1.9 mmol) und Pyridin-2-yl-acetonitril (**96k**) (240mg, 1.9 mmol) werden in DMSO (10 ml) gelöst.

Nach Zugabe von Triethylamin (200mg, 1.9 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (50 mL) versetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (20 mL) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäure-ethylester /Cyclohexan/Methanol (8:2:0.2) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.43$): 265mg (46%) 5-Chlor-2-[cyano-(1,2-dihydro-2-pyridinyliden)-methyl]-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**175b**) als dunkelgelbe Kristalle mit Schmp. 181-182°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.55$ (1H, br. s, chelat-H), 8.76 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.14 (1H, dd J 5.98, 1.20 Hz, α -Pyridin-H), 7.86 (1H, ddd, J 8.71, 7.09, 1.20 Hz, Pyridin-H), 7.40 (1H, d, J 8.71 Hz, Pyridin-H), 6.87 (1H, dd, J 7.09, 5.98 Hz, Pyridin-H), 4.44 (2H, q, J 7.10 Hz, CH_2), 1.37 (3H, t, J 7.10 Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.0, 162.6, 157.1, 156.8, 151.7, 140.3, 136.1, 120.2, 119.9, 116.6, 112.9, 68.8, 62.4, 13.8$.

IR ν_{max} (KBr): 2194 (CN), 1736 (CO) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 302 (M^+) (75), 273 (56), 229 (100), 195 (17), 143 (43), 117 (58), 90 (56), 78 (59).

Elementaranalyse (%): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 55.55, H 3.66, N 18.51; Gef.: C 55.28, H 3.54, N 18.45.

3.Fraktion: ($R_f = 0.20$): 311mg (47%) 2-Cyano-(1,2-dihydro-2-pyridinyliden)-methyl-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**176b**) als orange Kristalle mit Schmp. 176-177 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 15.20$ (1H, br. s, chelat-H), 8.66 (1H, s, Pyrimidin-H), 8.32 (1H, m, α -Pyridin-H), 8.02 (1H, ddd, J 8.83, 7.45, 1.48 Hz, Pyridin-H), 7.55 (1H, d, J 8.83 Hz, Pyridin-H), 7.12 (1H, dd, J 7.45, 5.65 Hz, Pyridin-H), 4.41 (2H, q, J 7.10 Hz, CH_2), 3.35 (3H, s, SO_2CH_3), 1.35 (3H, t, J 7.10 Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 166.1, 163.3, 156.9, 156.3, 151.3, 141.4, 137.0, 120.2, 119.7, 118.8, 114.9, 71.0, 62.2, 44.3, 13.2$.

IR ν_{max} (KBr): 2197 (CN), 1756 (CO), 1308, 1137 (SO_2) cm^{-1} .

MS (EI) m/z (%): 346 (M^+) (100), 273 (24), 210 (37), 143 (62), 117 (39), 90 (18), 78 (32).

HRMS (EI): Ber. für $C_{15}H_{14}N_4O_4S$: 346.0736; Gef.: 346.0733; Abw. 0 mmu

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_{14}N_4O_4S$: C 52.02, H 4.07, N 16.18; Gef.: C 51.86, H 4.11, N 16.14.

7.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 2-Amino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure **178**

Der entsprechende Ester **174** (1 mmol) wird in Methanol (10 mL) gelöst und mit wässriger gesättigter Natriumcarbonatlösung (5 mL) versetzt. Man rührt das Reaktionsgemisch bei Siedetemperatur, bis das Edukt vollständig abreagiert hat (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser gelöst, über eine Glasfritte abgesaugt und das Filtrat mit kalter 0.2 N Salzsäure neutralisiert. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert.

7.7.1 2-Diethylamino-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure (**178a**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus dem Ester **174a** (301mg, 1 mmol) 267mg (98%) **178a** als weiße Kristalle mit Schmp. 152-154 °C (Zers.).

1H -NMR (300 MHz, Aceton- d_6): δ = 8.73 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.70 (4H, m, CH_2 -N- CH_2), 3.27 (3H, s, SO_2CH_3), 1.20 (6H, m, CH_3 ' CH_2 'N CH_2 CH_3). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton- d_6 vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

^{13}C -NMR (75 MHz, Aceton- d_6): δ = 166.1, 161.8, 160.9, 160.5, 119.5, 45.3, 43.3, 12.9.

IR ν_{max} (KBr): 1720 (CO), 1305, 1137 (SO_2) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{10}H_{15}N_3O_4S$: C 43.95, H 5.53, N 15.37; Gef.: C 43.90, H 5.51, N 15.37.

7.7.2 5-Methylsulfonyl-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (**178b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus dem Ester **174c** (313mg, 1 mmol) 276mg (97%) **178b** als weiße Kristalle mit Schmp. 93 °C (Zers.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.69 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.86 (4H, m, *CH*₂-N-*CH*₂), 3.26 (3H, s, SO₂CH₃), 1.64 (2H, m, Piperidin-CH₂), 1.56 (4H, m, Piperidin-CH₂). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton-*d*₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.2, 160.7, 159.5, 158.3, 119.2, 45.2, 45.1, 25.7, 24.2.

IR ν_{\max} (KBr): 1710 (CO), 1300, 1135, (SO₂) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₁H₁₅N₃O₄S: C 46.31, H 5.30, N 14.73; Gef.: C 46.41, H 5.14, N 14.78.

7.7.3 5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure (**178c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus dem Ester **174d** (315mg, 1 mmol) 284mg (99%) **178c** als weiße Kristalle mit Schmp. 175 °C (Zers.).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.75 (1H, s, Pyrimidin-H), 3.84 (4H, m, *CH*₂-O-*CH*₂), 3.68 (4H, m, *CH*₂-N-*CH*₂), 3.27 (3H, s, SO₂CH₃). (COOH ist wegen Austausch mit dem in Aceton-*d*₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.9, 160.8, 160.0, 159.9, 118.3, 65.7, 44.7, 44.1.

IR ν_{\max} (KBr): 1715 (CO), 1305, 1130, (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 287 (M⁺) (45), 241 (33), 212 (24), 186 (33), 177 (60), 158 (100), 133 (16), 105 (15), 79 (32), 59 (40).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₀H₁₃N₃O₅S: C 41.81, H 4.56, N 14.63; Gef.: C 41.76, H 4.70, N 14.69.

7.8 Decarboxylierung der Säuren 178

Die entsprechende Carbonsäure **178** (0.5 mmol) wird 1-3 min auf 160-170 °C erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Nach dem Abkühlen der Schmelze erhält man das entsprechende Sulfon **179** in reiner Form.

7.8.1 2-Diethylamino-5-methylsulfonylpyrimidin (179a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus der Carbonsäure **178a** (136mg, 0.5 mmol) 112 mg (98%) **179a** als farblosen Feststoff mit Schmp. 139 °C.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ = 8.68 (2H, s, Pyrimidin-H), 3.70 (4H, m, CH₂'-N-CH₂), 3.16 (3H, s, SO₂CH₃), 1.20 (6H, m, CH₃'CH₂'NCH₂CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-d₆): δ = 162.4, 158.5, 123.5, 45.4, 43.3, 12.9.

IR ν_{max} (KBr): 1310, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 229 (M⁺) (38), 214 (100), 200 (41), 186 (56), 121 (14), 107 (12), 79 (10).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₅N₃O₂S: 47.14, H 6.59, N 18.33; Gef.: C 46.89, H 6.56, N 18.20.

7.8.2 5-Methylsulfonyl-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin (179b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus der Carbonsäure **178b** (142mg, 0.5 mmol) 119mg (99%) **179b** als farblosen Feststoff mit Schmp. 130-131 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.68 (2H, s, Pyrimidin-H), 3.83 (4H, m, CH₂-N-CH₂), 3.27 (3H, s, SO₂CH₃), 1.64 (2H, m, Piperidin-CH₂), 1.56 (4H, m, Piperidin-CH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 161.4, 158.1, 122.4, 44.6, 44.5, 25.3, 23.8.

IR ν_{max} (KBr): 1300, 1135 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 241 (M⁺) (100), 226 (56), 212 (64), 198 (43), 186 (26), 158 (37), 84 (17), 79 (15).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₀H₁₅N₃O₂S: C 49.77, H 6.27, N 17.41; Gef.: C 49.80, H 6.13, N 17.44.

7.8.3 5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin (179c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus der Carbonsäure **178c** (143mg, 0.5 mmol) 120mg (99%) **179c** als farblosen Feststoff mit Schmp. 199-200 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.73 (2H, s, Pyrimidin-H), 3.85 (4H, m, *CH*₂-O-*CH*₂), 3.67 (4H, m, *CH*₂-N-*CH*₂), 3.23 (3H, s, SO₂CH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161.8, 158.1, 123.4, 66.2, 44.8, 44.2.

IR ν_{max} (KBr): 1295, 1143 (SO₂) cm⁻¹.

MS (EI) *m/z* (%): 243 (M⁺) (54), 228 (21), 212 (63), 186 (58), 158 (100), 79 (48).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₉H₁₃N₃O₃S: C 44.43, H 5.39, N 17.27; Gef.: C 44.51, H 5.32, N 17.26.

7.9 Umsetzung von 5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (173c) mit Natrium-methansulfonat (180')

5-Chlor-2-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173c**) (107 mg, 0.4 mmol) und Natrium-methansulfonat (**180'**) (40 mg, 0.4 mmol) werden in abs. DMSO-*d*₆ (5 ml) unter Rühren gelöst. Da sich nach 12 h bei Raumtemperatur keine Umsetzung feststellen läßt, wird auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt und nach 6 h abgebrochen. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) gereinigt.

Fraktion: (R_f = 0.64)

105 mg (99 %) nicht umgesetzter Ester (**173c**). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material.

7.10 Umsetzung von ¹³C₂-markiertem 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (172*) mit Morpholin

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172***) (200 mg, 0.76 mmol) wird in abs. Dioxan (10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (80 mg, 0.8 mmol) und

Morpholin (70 mg, 0.8 mmol) wird 20 min bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäure-ethylester (2:1) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.68$): 93mg (45%) 5-Chlor-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**173d***). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit **173d**.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162.9, 160.4, \mathbf{158.7^*}$ ^{13}C -Atom, 158.6, 112.8, 65.3, 62.2, 43.85, 13.5.

2.Fraktion: ($R_f = 0.51$): 136mg (54%) 5-Methylsulfonyl-2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**174d***). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit **174d**.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.5, \mathbf{160.7^*}$ ^{13}C -Atom, 159.3, 158.5, 118.5, 65.6, 62.4, 44.7, 44.1, 13.5.

7.11 Umsetzung von 5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) mit Natrium-methansulfinat (**180'**)

5-Chlor-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**172**) (264 mg, 1 mmol) und Natrium-methansulfinat (**180'**) (102 mg, 1 mmol) werden in abs. DMSO- d_6 (5 ml) unter Rühren gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäure-ethylester/Ethanol (8:2) aufgetrennt.

1.Fraktion: ($R_f = 0.80$)

34 mg (12 %) nicht umgesetzter Ester (**172**). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit authentischem Material.

2.Fraktion: ($R_f = 0.53$): 200mg (81%) 5-Methylsulfonyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**182**) als weiße Kristalle mit Schmp. 189-191 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.53 (1H, s, Pyrimidin-H), 4.36 (2H, q, J 7.10 Hz, CH₂), 3.29 (3H, s, SO₂CH₃), 1.31 (3H, t, J 7.10 Hz, CH₃). (Pyrimidin-NH ist wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 163.3, 163.0, 153.5, 153.3, 113.7, 62.7, 44.6, 13.7.

MS (EI) *m/z* (%): 246 (M⁺) (8), 202 (56), 174 (39), 110 (18), 95 (36), 79 (12), 67 (22).

Elementaranalyse (%): Ber. für C₈H₁₀N₂O₅S: C 39.02, H 4.09, N 11.38; Gef.: C 39.29, H 4.05, N 11.13.

8 Umsetzung von 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylestern 184a,b mit Hetaryl-2-acetonitrilen 96

8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyridopyrimidine 192-194. Verfahren A

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Hetaryl-2-acetonitril **96** (5 mmol) und 4-Chlor-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a** (1.16 g, 5 mmol) in frisch destil., abs. Dimethylformamid (20 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (0.69g, 5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Nach Zugabe von Essigsäure (2 mL) wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser (3×20 mL) gewaschen, aus Dimethylformamid umkristallisiert und i. Vak. getrocknet.

8.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Pyridopyrimidine 192-194. Verfahren B

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Hetaryl-2-acetonitril **96** (5 mmol) und 4-Chloro-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a** (1.16 g, 5 mmol) in

abs. Dimethylsulfoxid (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (0.56g, 5.5 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (50 mL) versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser (2×15 mL) gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert.

8.3.1 5-Cyano-3-methylmercapto-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]benzimidazol (192a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 1H-Benzimidazol-2-yl-acetonitril (**96a**) (0.785g, 5 mmol) und **184a** 1.31g (85%) (Verfahren A) bzw. 1.27g (83%) (Verfahren B) **192a** als gelbe Kristalle mit Schmp. >330°C.

¹H-NMR (500 MHz, CF₃COOD) δ = 9.41 (1H, s, H-1), 8.70 (1H, d, J 8.2 Hz, H-10), 7.85-7.71 (4H, m, H-9, H-8, H-7), 2.97 (3H, s, SCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CF₃COOD): 169.9, 161.0, 159.9, 152.3, 152.0, 133.1, 132.0, 130.4, 129.7, 119.4, 115.3, 114.8, 109.4, 73.5, 15.8.

IR ν_{\max} (KBr): 2220 (CN), 1699 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₅H₉N₅OS: C 58.62, H 2.95, N 22.79; Gef.: C 58.88, H 2.97, N 22.65.

8.3.2 5-Cyano-3-methylmercapto-6-methyl-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]-benzimidazol (192b)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 1-Methyl-benzimidazol-2-yl-acetonitril (**96b**) (0.855g, 5 mmol) und **184a** 1.41g (88%) (Verfahren A) bzw. 1.21g (77%) (Verfahren B) **192b** als gelbe Kristalle mit Schmp. >330°C.

¹H-NMR (500 MHz, CF₃COOD) δ = 9.40 (1H, s, H-1), 8.77 (1H, d, J 8.2 Hz, H-10), 7.85 (1H, m, H-8), 7.78-7.75 (2H, m, H-9, H-7), 4.46 (3H, s, NCH₃), 2.97 (3H, s, SCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CF₃COOD): (s. S 87, Abb.35).

IR ν_{\max} (KBr): 2217 (CN), 1697 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{16}H_{11}N_5OS$: C 59.80, H 3.45, N 21.79; Gef.: C 59.64, H 3.33, N 21.50.

8.3.3 5-Cyano-3-methylmercapto-11-oxo-pyrimido[5,4-c]chinolizin (193)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus (Pyridin-2-yl)-acetonitril (**96k**) (0.59g, 5 mmol) und **184a** 1.23g (92%) (Verfahren A) bzw. 1.18g (88%) (Verfahren B) **193** als gelbe Kristalle mit Schmp. $>330^{\circ}C$.

1H -NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ = 9.48 (1H, s, H-1), 9.42 (1H, d, J 6.89 Hz, H-9), 8.42 (1H, dd, J 8.49, 7.55 Hz, H-7), 8.34 (1H, d, J 8.49 Hz, H-6), 7.71 (1H, dd, J 6.89, 7.55 Hz, H-8), 2.98 (3H, s, SCH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, CF_3COOD): (s. S 87, Abb.35).

IR ν_{max} (KBr): 2229 (CN), 1710 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{13}H_8N_4OS$: C 58.20, H 3.01, N 20.88; Gef.: C 58.08, H 2.97, N 20.65.

8.3.4 5-Cyano-3-methylmercapto-12-oxopyrimido[4',5'-4,5]pyrido[2,1-b]benzothiazol (194)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus Benzothiazol-2-yl-acetonitril (**96d**) (0.87g, 5 mmol) und **184a** 1.34g (83%) (Verfahren A) **194** als gelbe Kristalle mit Schmp. $>330^{\circ}C$.

1H -NMR (500 MHz, CF_3COOD) δ = 9.54 (1H, s, H-1), 9.15 (1H, d, J 8.38 Hz, H-10), 8.05 (1H, d, J 7.44 Hz, H-7), 7.87 (1H, dd, J 8.38, 7.77 Hz, H-9), 7.82 (1H, dd, 7.44, 7.77 Hz, H-8), 3.00 (3H, s, SCH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, CF_3COOD): (s. S 87, Abb.35).

IR ν_{max} (KBr): 2223 (CN), 1697 (CO) cm^{-1} .

Elementaranalyse (%): Ber. für $C_{15}H_8N_4OS_2$: C 55.54, H 2.49, N 17.27; Gef.: C 55.29, H 2.32, N 16.97.

8.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 4-[(Hetaryl-2)-cyano-methyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **196a-f**.

Verfahren A

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Hetaryl-2-acetonitril **96** (5 mmol) und 2-Alkylmercapto-4-chlorpyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a** bzw **184b** (5 mmol) in frisch destil. abs. Dimethylformamid (20 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (0.69g, 5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Nach Zugabe von Essigsäure (2 mL) wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser (3×20 mL) gewaschen und aus Dioxan mit Aktivkohle umkristallisiert.

8.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 4-[(Hetaryl-2)-cyano-methyl]-2-alkylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **196a-f**, **199**.

Verfahren B

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre das betreffende Hetaryl-2-acetonitril **96** bzw. **104** (5 mmol) und der 4-Chloro-2-methylmercapto-5-pyrimidincarbonsäure-ethylester **184a** (1.16 g, 5 mmol) in abs. Dimethylsulfoxid (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (0.56g, 5.5 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt. Nach Zugabe von Essigsäure (2 mL) wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser (3×20 mL) gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert.

8.6.1 4-(Benzoxazol-2-yl)-cyano-methyl)-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus Benzoxazol-2-yl-acetonitril (**96h**) (0.79g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.00g (57%) **196a** (Verfahren A) als gelbe Kristalle mit Schmp. 249-251°C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.82 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.68 (1H, m, Ar-H), 7.60 (1H, m, ArH), 7.34 (2H, m, ArH), 4.31 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.53 (3H, s, SCH₃), 1.33 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃). (Das acide H ist wegen Austausch mit dem in DMSO-d₆ vorhandenen Wasser nicht zu beobachten).

MS (EI) m/z (%): 354 (M⁺) (99), 325 (25), 308 (100), 295 (18), 280 (71), 236 (46), 183 (60), 157 (25), 129 (23), 98 (28).

IR ν_{\max} (KBr): 2205 (CN), 1715 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₄N₄O₃S: C 57.62, H 3.98, N 15.81; Gef.: C 57.54, H 3.96, N 15.97.

8.6.2 4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl]-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196c)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 4-(4-Chlor-phenyl)-thiazol-2-yl-acetonitril (**96m**) (1.17g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.48g (69%) **196c** (Verfahren A) bzw. 1.89g (88%) (Verfahren B) als gelbe Kristalle mit Schmp. 199-201 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.05 (1H, br. s), 7.97-7.89 (4H, m, ArH), 7.41 (2H, d, J 8.53 Hz, ArH), 4.29 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.82 (3H, s, SCH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) m/z (%): 430 (M⁺) (100), 401 (8), 384 (34), 357 (43), 311 (9), 168 (42), 133 (23).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1729 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₅ClN₄O₂S₂: C 52.96, H 3.51, N 13.00; Gef.: C 52.90, H 3.43, N 12.94.

8.6.3 2-Benzylmercapto-4-[[4-(4-chlor-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl]-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196e)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 4-(4-Chlor-phenyl)-thiazol-2-yl-acetonitril (**96m**) (1.17g, 5 mmol) und **184b** (1.54g, 5 mmol) 1.62g (64%) **196e** (Verfahren A) als gelbe Kristalle mit Schmp. 163 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.05 (1H, br. s), 8.04-7.92 (5H, m, ArH), 7.52-7.32 (6H, m, ArH), 4.79 (2H, s, Ph-CH₂), 4.29 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) m/z (%): 506 (M⁺) (21), 477 (8), 399 (8), 168 (17), 91 (100).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1729 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₅H₁₉ClN₄O₂S₂: C 59.22, H 3.78, N 11.05; Gef.: C 59.43, H 3.70, N 10.90.

8.6.4 4-[[4-(4-Bromo-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196d)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 4-(4-Brom-phenyl)-thiazol-2-yl-acetonitril (**96n**) (1.40g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.56g (66%) **196d** (Verfahren A) als gelbe Kristalle mit Schmp. 205 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.05 (1H, br. s), 7.98-7.92 (4H, m, ArH), 7.60 (2H, m, ArH), 4.29 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.80 (3H, s, SCH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) m/z (%): 476 (M⁺+1) (7), 403 (4), 280 (20), 88 (100).

IR ν_{\max} (KBr): 2198 (CN), 1725 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₅BrN₄O₂S₂: C 48.01, H 3.18, N 11.79; Gef.: C 48.01, H 3.24, N 11.44.

8.6.5 2-Benzylmercapto-4-{[4-(4-bromo-phenyl)-thiazol-2-yl]-cyano-methyl}-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (196f)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus 4-(4-Brom-phenyl)-thiazol-2-yl-acetonitril (**96n**) (1.40g, 5 mmol) und **184b** (1.54g, 5 mmol) 1.68g (61%) **196f** (Verfahren A) als gelbe Kristalle mit Schmp. 165 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.05 (1H, br. s), 8.04-7.92 (5H, m, ArH), 7.52-7.32 (6H, m, ArH), 4.74 (2H, s, Ph-CH₂), 4.27 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) *m/z* (%): 552 (M⁺+1) (7), 423 (3), 356 (3), 198 (5), 133 (7), 91 (100).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1723 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₅H₁₉BrN₄O₂S₂: C 54.45, H 3.47, N 10.16; Gef.: C 54.28, H 3.42, N 10.24.

8.6.6 4-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (199a)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus (4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-acetonitril (**104a**) (0.925g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.69g (89%) **199a** (Verfahren B) als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 232 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.80 (1H, br. s), 12.10 (1H, br. s), 8.50 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.99 (1H, d, J 7.8 Hz, ArH), 7.79 (2H, m, ArH), 7.40 (1H, m, ArH), 4.32 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.67 (3H, s, SCH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) *m/z* (%): 381 (M⁺) (100), 352 (27), 335 (44), 308 (81).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1723 (CO₂Et), 1716 (CONH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₈H₁₅N₅O₃S: C 56.68, H 3.96, N 18.36; Gef.: C 56.64, H 3.98, N 18.10.

8.6.7 4-[(8-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methyl-mercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**199b**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus (8-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-acetonitril (**104h**) (1.00g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.66g (84%) **199b** (Verfahren B) als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 254 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.80 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s), 8.59 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.90 (1H, d, J 7.8 Hz, ArH), 7.72 (1H, m, ArH), 7.45 (1H, m, ArH), 4.31 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.63 (3H, s, SCH₃), 2.57 (3H, s, Ar-CH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) *m/z* (%): 395 (M⁺) (100), 366 (32), 349 (43), 322 (81), 276 (30).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1729 (CO₂Et), 1710 (CONH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₉H₁₇N₅O₃S: C 57.71, H 4.33, N 17.71; Gef.: C 57.60, H 4.29, N 17.77.

8.6.8 4-[(6,8-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methyl-mercapto-5-pyrimidincarbonsäure-ethylester (**199c**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhält man aus (6,8-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-acetonitril (**104i**) (1.06g, 5 mmol) und **184a** (1.16 g, 5 mmol) 1.68g (85%) (Verfahren B) **199c** als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 263 °C (Dioxan).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.80 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s), 8.51 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.66 (1H, s, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 4.32 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.63 (3H, s, SCH₃), 2.59 (3H, s, Ar-CH₃), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 1.31 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) *m/z* (%): 409 (M⁺) (100), 380 (29), 363 (45), 336 (81).

IR ν_{\max} (KBr): 2203 (CN), 1729 (CO₂Et), 1710 (CONH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₂₀H₁₉N₅O₃S: C 58.67, H 4.68, N 17.10; Gef.: C 58.72, H 4.66, N 17.21.

8.6.9 4-[(4-*tert*-Butyl-thiazol-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196b**)

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre (4-*tert*-Butyl-thiazol-2-yl)-acetonitril (**96l**) (0.90g, 5 mmol) und 4-Chloro-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a** (1.16g, 5 mmol) in abs. Dimethylsulfoxid (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (0.56g, 5.5 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt. Nach Zugabe von Essigsäure (2 mL) wird mit Essigsäure-ethylester (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2×50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Essigsäure-ethylesters i. Vak. zurückbleibende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 1.41g (75%) **196b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 148°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.30 (1H, br. s), 8.25 (1H, s, Pyrimidin-H), 6.98 (1H, s, Thiazol-H), 4.28 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.72 (3H, s, SCH₃), 1.33-1.22 (12H, m, CH₂CH₃ und 3CH₃)

IR ν_{max} (KBr): 2203 (CN), 1727 (CO₂Et) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₂₀N₄O₂S₂: C 54.23, H 5.35, N 14.88; Gef.: C 54.14, H 5.47, N 14.89.

8.6.10 4-(Benzothiazol-2-yl)-cyano-methyl)-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196g**)

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß werden unter Schutzgasatmosphäre (Benzothiazol-2-yl)-acetonitril (**96d**) (0.87g, 5 mmol) und 4-Chloro-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **184a** (1.16g, 5 mmol) in abs. Dimethylsulfoxid (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (0.56g, 5.5 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser (3×20 mL) gewaschen. Man erhält 0.32g (20%) **194**. Das Filtrat wird mit Wasser (100 mL) und Essigsäure (2 mL) versetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, aus Dioxan

umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 1.13g (61%) **196b** als gelbe Kristalle mit Schmp. 197-199°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.20 (1H, br. s), 8.51 (1H, s, Pyrimidin-H), 7.99 (1H, d, J 7.79 Hz, Benzothiazol-H), 7.72 (1H, d, J 7.92 Hz, Benzothiazol-H), 7.51 (1H, dd, J 7.79, 7.75 Hz, Benzothiazol-H), 7.35 (1H, dd, J 7.92, 7.75 Hz, Benzothiazol-H), 4.35 (2H, q, J 7.11 Hz, CH₂CH₃), 2.72 (3H, s, SCH₃), 1.37 (3H, t, J 7.11 Hz, CH₂CH₃).

MS (EI) m/z (%): 370 (M⁺) (34), 324 (100), 297 (37), 278 (22), 251 (19), 223 (29).

IR ν_{\max} (KBr): 2198 (CN), 1723 (CO₂Et), 1710 (CONH) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₇H₁₄N₄O₂S₂: C 55.12, H 3.81, N 15.12; Gef.: C 55.10, H 3.73, N 15.34.

8.7 3-Methylmercapto-5-cyano-pyrimido[4',5'-4,5]pyrido[1,2-a]chinazolin-7,13-dion (201)

In einem ausgeheizten und mit getrocknetem Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß wird unter Schutzgasatmosphäre 4-[(4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-cyano-methyl]-2-methylmercaptopyrimidin-5-carbonsäure-ethylester **199a** (0.76g, 2 mmol) in abs. Dioxan (30 mL) suspendiert und mit Kaliumcarbonat (0.55g, 4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.2 N Salzsäure (5 mL) wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser (3×20 mL) und Aceton (5 mL) gewaschen. Ausbeute: 0.54g (81%) **201** als farbloser Feststoff mit Schmp. >330°C.

¹H-NMR (500 MHz, CF₃COOD) δ = 9.31 (1H, s, H-1), 9.12 (1H, d, J 8.87 Hz, H-11), 8.54 (1H, d, J 7.86 Hz, H-8), 8.01 (1H, dd, J 8.87, 7.96 Hz, H-10), 7.85 (1H, dd, J 7.86, 7.96 Hz, H-9), 2.99 (3H, s, SCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CF₃COOD): (s. S 87, Abb.35).

IR ν_{\max} (KBr): 2223 (CN), 1710 (CO) cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): Ber. für C₁₆H₉N₅O₂S: C 57.31, H 2.71, N 20.88; Gef.: C 57.26, H 2.69, N 20.66.

V Literaturverzeichnis

- [1] G. Brugnatelli, G. Fiz, *Ann. Chim. Phys. (decade seconda)* **1818**, 8, 201.
- [2] D. J. Brown, *The Pyrimidines (In: Chem. Heterocycl. Comp., 28, 1994)*. Wiley, New York, **1994**.
- [3] R. T. Walker, in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 4ij*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, **1989**.
- [4] N. V. Alekseeva, L. N. Yakhontov, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, 59, 888; [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 171910].
- [5] D. T. Hurst, in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Second Supplements to Volume 4: Heterocyclic Compounds Part I/J* (Ed.: M. Sainsbury), Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, **2000**.
- [6] J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam, **1968**.
- [7] F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement. The Influence of the Nitro Group*, VCH, New York, **1991**.
- [8] O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, New York, **1994**.
- [9] O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1.
- [10] M. Makosza, *Uspekhi Khim.* **1989**, 58(8), 1298-317. [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 213942].
- [11] V. L. Rusinov, G. V. Zyryanov, T. L. Pilicheva, O. N. Chupakhin, H. Neunhoeffer, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1013.
- [12] O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov, E. N. Ulomsky, D. N. Kozhevnikov, H. Neunhoeffer, *Mendeleev. Commun.* **1997**, 7, 66.
- [13] C. K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, 44, 1.
- [14] K. Brueker, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, *Isr. J. Chem.* **1986**, 27, 67.
- [15] H. C. van der Plas, V. N. Charushin, A. van Veldhuizen, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1354.
- [16] T. L. Chan, J. Miller, *Austr. J. Chem.* **1967**, 20, 1595.
- [17] R. G. Shepherd, J. L. Fedrick, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1965**, 4, 145.
- [18] B. W. Arantz, D. J. Brown, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1889.
- [19] D. J. Brown, P. Warimg, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1974**, 204.

- [20] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.
- [21] R. A. Rossi, A. B. Pierini, S. M. Palacios, in *Adv. Free-Radical Chem., Vol. 1* (Ed.: D. D. Tanner), Jai Press, Inc., Greenwich, CT, **1990**.
- [22] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. N. Santiago, *Org. React. (N.Y.)* **1999**, *54*, 1.
- [23] A. J. Belfield, G. R. Brown, A. J. Foubister, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399.
- [24] G. B. Barlin, D. J. Brown, in *Topics in Heterocyclic Chemistry* (Ed.: R. N. Castle), Wiley, New York, **1969**, p. 122.
- [25] H. Neunhoeffer, B. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1113.
- [26] D. J. Brown, P. W. Ford, *J. Chem. Soc. C* **1967**, *7*, 568.
- [27] I. Bessard, G. Stucky, **1997**, EP 802,193; [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 358872].
- [28] A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Otha, T. Higashino, *Heterocycles* **1994**, *39*, 345.
- [29] H. Riechers, D. Klinge, W. Amberg, A. Kling, S. Mueller, E. Baumann, J. Rheinheimer, U. J. Vogelbacher, W. Werner, **1996**, Ger. Offen. DE 19533023; [*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 58534].
- [30] Y. Bessard, R. Crettaz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4739.
- [31] H. C. Koppel, R. H. Springer, C. C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1884.
- [32] W. H. Nyberg, C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 1.
- [33] T. Sawayama, R. Yamamoto, H. Kinugasa, H. Nishimura, *Heterocycles* **1977**, *8*, 299.
- [34] V. Uchytlova, A. Holy, D. Cech, J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1975**, *40*, 2347.
- [35] H. C. van der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 1101; [*Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 67786].
- [36] A. M. Shestopalov, Y. A. Sharanin, V. P. Litvinov, V. Y. Mortikov, V. N. Nesterov, *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 959; [*Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 37768].
- [37] J. P. Gallemaers, D. Christophe, R. Promel, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 693.
- [38] E. Hanning, E. Baselt, *Pharmazie* **1968**, *23*, 616.
- [39] A. Kowalewski, L. Strekowski, M. Szajda, K. Walenciak, D. J. Brown, *Austr. J. Chem.* **1981**, *34*, 2629.
- [40] M. D. Sorensen, N. M. Khalifa, E. B. Pedersen, *Synthesis* **1999**, 1937.
- [41] A. A. Ozerov, M. S. Novikov, A. K. Brel, G. N. Solodunova, *Chem. Heterocycl. Compd. (NY) (Translation of Khim. Geterotsikl. Soedin.)* **1998**, *34*, 611.
- [42] J. Hung, L. M. Werbel, *Synthesis* **1985**, 80.

- [43] L. M. Werbel, J. H. Hung, Eur. Pat. Appl., **1984**, EP 103464; [*Chem. Abstr.* **1984**, 101, 72756].
- [44] A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4092.
- [45] F. R. Gerns, A. Perrotta, G. H. Hitchings, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 108.
- [46] D. J. Brown, *J. Am. Chem. Soc., Abstracts* **1956**, 2312; [*Chem. Abstr.* **1957**, 51, 9387].
- [47] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl. Wiley, New York, **1992**.
- [48] F. Fischer, R. Gottwalt; A. Kottler **1958**, US 2826580 [*Chem. Abstr.* **1958**, 52, 66337].
- [49] U. C. Okoro, *Indian J. Chem. Sect. B* **1990**, 29, 117; [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 40609].
- [50] Y. M. Volovenko, F. S. Babichev, T. A. Fursii, S. V. Litvinenko, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1991**, 27, 852; [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 6510].
- [51] R. Pews, *Heterocycles* **1990**, 31, 109.
- [52] I. K. Korobeinicheva, V. F. Sedova, S. B. Gashev, L. D. Smirnov, O. V. Yagodina, V. P. Mamaev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1989**, 8, 1094; [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 97951].
- [53] S. B. Gashev, V. F. Sedova, L. D. Smirnov, V. P. Mamaev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1983**, 9, 1251; [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 51543].
- [54] T. Ishihara, Y. Okada, M. Kuroboshi, T. Shinozaki, T. Ando, *Chemistry Lett.* **1988**, 5, 819.
- [55] H. Yamanaka, T. Sakamoto, S. Nishimura, M. Sagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3119.
- [56] T. Kusumi, T. Ooi, M. R. Walchli, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2954.
- [57] J. Manero, H. Schlosser, R. Wingen, Ger. Offen., **1994**, DE 4236102; [*Chem. Abstr.* **1994**, 121, 109239].
- [58] S. Kumar, S. S. Chimni, D. Cannoo, *Heterocycles* **1992**, 34, 425.
- [59] R. L. Jones, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2251.
- [60] A. Lepretre, A. Turck, N. Ple, G. Queguiner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3709.
- [61] V. Samano, V. L. Styles, J. H. Chan, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 183.
- [62] R. Smrz, J. O. Jilek, K. Sindelar, B. Kakac, E. Svatek, J. Holubek, J. Grimova, M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1976**, 41, 2771.
- [63] W. Dmowski, A. Haas, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1988**, 1179.

- [64] J. A. Baker, P. V. Chatfield, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 603.
- [65] H. C. van der Plas, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 462.
- [66] H. C. Van der Plas, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 1.
- [67] H. C. van der Plas, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 427.
- [68] J. P. Geerts, S. H. A. Rasmussen, H. C. van der Plas, A. van Veldhuizen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 231; [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 42517].
- [69] J. P. Geerts, H. C. van der Plas, A. Veldhuizen, *Org. Magn. Reson.* **1975**, *7*, 86; [*Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 113187].
- [70] S. H. A. Rasmussen, H. C. van der Plas, P. Grotenhuis, A. Koudijs, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1121.
- [71] H. C. van der Plas, G. Geurtsen, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 31-32, 2093.
- [72] D. J. Brown, P. W. Ford, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. C* **1968**, *12*, 1452.
- [73] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Inc, New York, **1998**.
- [74] R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis.*, Academic Press, **1985**.
- [75] A. F. Browning, N. Greeves, in *Transition Metals in Organic Synthesis. A Practical Approach* (Eds.: S. E. Gibson, C. J. Moody), Oxford University Press, Oxford, U. K., **1997**, pp. 35.
- [76] I. P. Beletskaya, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 471.
- [77] M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1316.
- [78] J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417.
- [79] R. Sturmer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3307.
- [80] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [81] J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329.
- [82] J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2047.
- [83] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
- [84] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350.
- [85] T. Komoto, T. Okada, S. Sato, Y. Niino, T. Oka, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1314.
- [86] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- [87] K. Sonogashira, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 551.
- [88] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *46*, 652.

- [89] N. G. Kundu, B. Nandi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5885.
- [90] R. J. K. Taylor, *Organocopper Reagents: A Practical Approach.*, Oxford University Press, Oxford, **1994**.
- [91] H. J. Cristau, J. R. Desmurs, S. Ratton, S. Rignol, M. Taillefer, in *Roots of Organic Development* (Eds.: J. R. Desmurs, S. Ratton), Elsevier, Amsterdam, Netherlands, **1996**, pp. 90.
- [92] R. S. Downing, P. J. Kunkeler, H. van Bekkum, *Catalysis Today* **1997**, *37*, 121.
- [93] W. Kaim, J. Rall, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 43.
- [94] A. W. Thomas, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558.
- [95] O. A. Phillips, K. S. K. Murthy, C. Y. Fiakpui, E. E. Knaus, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 216.
- [96] A. A. Pessolano, B. E. Witzel, P. M. Graham, R. L. Clark, H. Jones, C. P. Dorn, Jr., J. Carty, T. Y. Shen, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 265.
- [97] S. J. O'Connor, K. J. Barr, L. Wang, B. K. Sorensen, A. S. Tesker, H. Sham, S.-C. Ng, J. Cohen, E. Devine, S. Cherian, B. Saeed, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3701.
- [98] A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.
- [99] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- [100] T. Y. H. Wu, P. G. Schultz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4033.
- [101] Z. Budesinsky, J. Vavrina, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1972**, *37*, 1721.
- [102] C. Hansen, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- [103] Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, F. S. Babichev, *Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B: Geol., Khim. Biol. Nauki* **1984**, *3*, 33; [*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 38376].
- [104] F. S. Babichev, Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, S. I. Tyukhtenko, *Ukr. Khim. Zhurnal* **1986**, *52*, 506; [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 7092].
- [105] Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, G. L. Vesel'skaya, F. S. Babichev, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1987**, *53*, 1085; [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 110333].
- [106] Y. M. Volovenko, T. A. Fursii, A. G. Nemazanyi, F. S. Babichev, *Dokl. Akad. Nauk Ukr. SSR, Ser. B* **1988**, *5*, 32; [*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 39301].
- [107] Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, I. G. Ryabokon, F. S. Babichev, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1988**, *54*, 295; [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 38921].
- [108] Z. Budesinsky, J. Vavrina, L. Langsadt, J. Holubek, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1980**, *45*, 539.

- [109] G. M. Coppola, D. Damon, A. D. Kahle, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1221.
- [110] W. Hanefeld, M. Naeeni, M. Schlitzer, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1785.
- [111] W. Stadlbauer, E.-S. Badawey, G. Hojas, P. Roschger, T. Kappe, *Molecules [online computer file]* **2001**, *6*, 338.
- [112] M. Hesse, M. Herbert, Z. Bernd, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Themie, Stuttgart; New York, **1995**.
- [113] H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlations, Vol. 2*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [114] H. M. Shakhidoyatov, *Quinazolones-4 and their biological activity.*, Fan, Tashkent, **1998**.
- [115] Y. M. Volovenko, A. G. Nemazanyi, G. L. Vesel'skaya, F. S. Babichev, *Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B: Geol., Khim. Biol. Nauki* **1986**, *6*, 35; [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 176303].
- [116] D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, IUPAC, Butterworths, London, **1972**.
- [117] J. Catalan, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. Laynez, M. Menendez, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taagepera, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4105.
- [118] M. Krishnamurthy, P. Phaniraj, S. K. Dogra, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1986**, 1917.
- [119] B. Barszcz, M. Gabryszewski, J. Kulig, B. Lenarcik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1986**, *10*, 2025.
- [120] G. B. Behera, J. N. Kar, R. C. Acharya, M. K. Rout, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2164.
- [121] V. I. Saloutin, I. T. Bazyl, Z. E. Skryabina, S. N. Shurov, S. G. Perevalov, *Zh. Org. Khim.* **1995**, *31*, 718; [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 232385].
- [122] J. Chen, L. W. Deady, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2785.
- [123] A. Kamal, M. V. Rao, P. B. Sattur, *Heterocycles* **1986**, *24*, 3075.
- [124] Y. M. Volovenko, F. S. Babichev, A. G. Nemazanyi, V. A. Shevchenko, **1986**, SU 1237667; [*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 190977].
- [125] A. M. El-Reedy, M. K. A. Ibrahim, S. M. Hussain, S. A. Gad-Alla, *Egypt. J. Pharm. Sci.* **1990**, *31*, 257; [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 42705].
- [126] V. K. Gupta, M. L. Sachdeva, K. S. Dhaka, V. K. Chadha, H. K. Pujari, *Ann. Soc. Sci. Bruxelles, Ser. I.* **1979**, *93*, 137; [*Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 198369].
- [127] H. Enomoto, M. Kise, M. Ozaki, M. Kitano, I. Morita, **1987**, US 4659734; [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 154254].

- [128] J. Hosomi, Y. Asahina, S. Suzue, **1989**, WO 8912055; [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 6328].
- [129] Y. V. Zefirov, P. M. Zorky, *Uspekhi Khimii* **1995**, *64*, 446; [*Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 116354].
- [130] J.-P. Galy, J.-P. Hanoun, V. Pique, N. Jagerovic, J. Elguero, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1781.
- [131] S. Bohm, I. Ruppertova, V. Havlicek, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1996**, *61*, 597.
- [132] I. I. Kuz'menko, T. V. Zvolinskaya, *Chem. Heterocycl. Compd. (NY) (Translation of Khim. Geterotsikl. Soedin.)* **2001**, *36*, 963.
- [133] J. Senn-Bilfinger, E. Sturm, G. Grundler, B. Kohl, U. Krueger, W. Opferkuch, **1993**, WO 9316693; [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 262497].
- [134] P. G. Apen, P. G. Rasmussen, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* **1992**, *30*, 203.
- [135] E. Alcalde, I. Dinares, J. Elguero, J. Frigola, A. Osuna, S. Castanys, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 309.
- [136] E. Alcalde, I. Dinares, J. P. Fayet, M. C. Vertut, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *10*, 734.
- [137] F. Yoneda, M. Higuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1658.
- [138] M. Utinans, O. Neilands, *Advanced Materials for Optics and Electronics* **1999**, *9*, 19; [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 44459].
- [139] J. Sworakowski, J. Lipinski, K. Palewska, S. Nespurek, L. Ziolek, *J. Mol. Structure* **1998**, *471*, 27; [*Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 96841].
- [140] H. Guo, F. Zhang, Y. Tang, F. Zhao, G.-s. Wu, *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* **2001**, 158; [*Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 218618].
- [141] H. Nagase, N. Nemoto, F. Miyata, J. Abe, Y. Shirai, **1999**, JP 11149099; [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 65651].
- [142] J. Abe, Y. Shirai, F. Miyata, Y. Nagase, N. Nemoto, *Nippon Shashin Gakkaishi* **1998**, *61*, 276; [*Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 116839].
- [143] N. Nemoto, J. Abe, F. Miyata, Y. Shirai, Y. Nagase, *Journal of Material Chemistry* **1998**, *8*, 1193; [*Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 40885].
- [144] H. Nagase, H. Nemoto, F. Miyata, J. Abe, Y. Shirai, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, **1998**, JP 10007670; [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 121425].

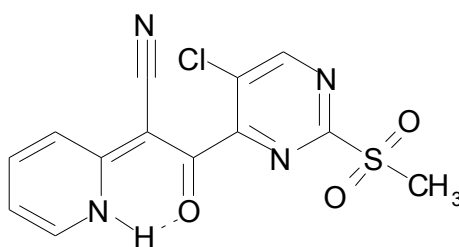
- [145] M. J. Kukla, D. W. Ludovici, R. W. Kavash, B. L. D. De Corte, J. Heeres, P. A. J. Janssen, L. M. H. Koymans, M. R. De Jonge, J. A. Van Aken Koen, A. Krief, R. G. G. Leenders, **2001**, WO 0185700; [*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 371765].
- [146] W. Lubisch, A. Moeller, H.-J. Treiber, M. Knopp, **1999**, DE 19817459; [*Chem. Abstr.* **1999**, 131, 299438].
- [147] B. Narr, J. Roch, E. Mueller, W. Haarmann, **1975**, DE 2341925; [*Chem. Abstr.* **1975**, 83, 43369].
- [148] B. M. Jimenez, P. Kranz, C. S. Lee, A. M. Gero, W. J. O'Sullivan, *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 3785; [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 195107].
- [149] A. M. Gero, W. J. O'Sullivan, D. Brown, *Biochem. Med.* **1985**, 34, 60; [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 156291].
- [150] S. Muzi, S. Abdul-Rahman, **2001**, WO 0130749; [*Chem. Abstr.* 134, 340357].
- [151] P. G. Dunbar, G. J. Durant, T. Rho, B. Ojo, J. J. I. Huzl, D. A. Smith, A. A. El-Assadi, S. Sbeih, D. O. Ngur, S. Periyasamy, W. Hoss, W. S. Messer, Jr., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2774.
- [152] A. F. J. Fliri, M. A. Sanner, P. A. Seymour, S. H. Zorn, **2002**, EP 1177792; [*Chem. Abstr.* 136, 145264].
- [153] T. Tabuchi, T. Yamamoto, M. Nakayama, **2000**, WO 0065913; [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 350233].
- [154] D. W. Beight, T. J. Craft, C. P. Denny, J. B. Franciskovich, T. Goodson, Jr., S. E. Hall, D. K. Herron, S. P. Joseph, V. J. Klimkowski, J. J. Masters, D. Mendel, G. Milot, M. M. Pineiro-Nunez, J. S. Sawyer, R. T. Shuman, G. F. Smith, A. L. Tebbe, J. M. Tinsley, L. C. Weir, J. H. Wikel, M. R. Wiley, Y. K. Yee, **2000**, WO 0039118; [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 89437].
- [155] V. P. Mamaev, O. A. Zagulyaeva, S. M. Shein, A. I. Shvets, V. P. Krivopalov, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin.* **1968**, 5, 824; [*Chem. Abstr.* **1969**, 70, 76976].
- [156] Autorenkollektiv, *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [157] A. Kamal, M. V. Rao, P. B. Sattur, *Heterocycles* **1986**, 24, 3075.
- [158] A. Monge, V. Martines-Merino, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 509.
- [159] F. L. Merchan, J. Garin, E. Melendez, T. Tejero, *Synthesis* **1983**, 2, 154.
- [160] A. Nemazany, N. Haider, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1147.
- [161] A. G. Nemazanyi, Y. M. Volovenko, T. A. Silaeva, F. S. Babichev, *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1990**, 310, 1135; [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 78221].

- [162] A. G. Nemazany, Y. M. Volovenko, T. A. Silaeva, M. Y. Kornilov, F. S. Babichev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992**, 86; [*Chem. Abstr.* **1993**, 118, 254721].
- [163] Y. M. Volovenko, T. A. Volovnenko, A. P. Kozynchenko, F. S. Babichev, *Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)* **1996**, 62, 124; [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 157445].
- [164] F. S. Babichev, Y. M. Volovenko, E. F. Gavrilova, L. L. Kolomiets, A. G. Nemazany, L. A. Pilipenko, T. A. Silaeva, U.S.S.R., **1991**, SU 1659413; [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 151763].
- [165] A. Nemazany, N. Haider, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 397.
- [166] M. Barvian, D. Boschelli, J. Cossrow, E. Dobrusin, A. Fattaey, A. Fritsch, D. Fry, P. Harvey, P. Keller, M. Garrett, F. La, W. Leopold, D. McNamara, M. Quin, S. Trumpp-Kallmeyer, P. Toogood, Z. Wu, E. Zhang, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4606.
- [167] K. Hashizume, C. Toda, T. Yasui, H. Nagano, *Bitamin* **1987**, 61, 611; [*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 110363].
- [168] R. S. Shadbolt, T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 13, 1172.
- [169] K. Steinbeck, W. Brandes, G. Haenssler, P. Reinecke, **1985**, DE 3338859; [*Chem. Abstr.* **1985**, 104, 19601].
- [170] H. Kropf, H. M. Amirabadi, *Synthesis* **1981**, 5, 397.
- [171] M. Hauser, E. Peters, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1570.
- [172] K. Yokoyama, T. Ishida, S. Isayama, K. Kato, T. Kitahara, Y. Furuya, **1986**, WO 8601798; [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 42844].
- [173] K. Yokoyama, K. Kato, T. Kitahara, H. Ohno, T. Nishina, A. Awaya, T. Nakano, K. Watanabe, S. Saruta, M. Kumakura, **1986**, EP 188094; [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 208919].
- [174] A. A. Santilli, S. V. Wanser, D. H. Kim, A. C. Scotese, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 311.
- [175] M. Barvian, D. H. Boschelli, J. Cossrow, E. Dobrusin, A. Fattaey, A. Fritsch, D. Fry, P. Harvey, P. Keller, M. Garrett, F. La, W. Leopold, D. McNamara, M. Quin, S. Trumpp-Kallmeyer, P. Toogood, Z. Wu, E. Zhang, *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 43, 4606.
- [176] D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 173.
- [177] M. Oki, *Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1985**.
- [178] W. L. Deady, F. M. Mackay, M. D. Werden, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 161.
- [179] R. A. B. Copeland, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1072.

- [180] J. Büchi, H. Zwicky, A. Aeby, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1960**, 293, 758.
- [181] K. Saito, S. Kambe, Y. Nakano, A. Sakurai, H. Midorikawa, *Synthesis* **1983**, 210.
- [182] H. Schaefer, K. Gewalt, *J. Prakt. Chem.* **1974**, 316, 684.
- [183] E. H. Moeller, C. Gloxhuber, Ger. Offen., **1975**, DE 2327959; [*Chem. Abstr.* 1975, 82, 170876].
- [184] M. A. Aziz, H. A. Daboun, S. M. Abdel Gaward, *J. Pract. Chemie* **1990**, 332, 610.
- [185] Y. M. Volovenko, O. V. Khilya, T. A. Volovnenko, T. V. Shokol, *Chem. Heterocycl. Compd. (NY) (Translation of Khim. Geterotsikl. Soedin.)* **2002**, 38, 314.
- [186] E. Peters, J. F. Holland, B. Bryant, H. J. Minnermeyer, C. Hohenstein, H. Tieckelmann, *Cancer Research* **1959**, 19, 729.
- [187] E. Ballard, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 794.
- [188] Z. Budesinsky, J. Prikryl, S. Vaneck, E. Svatek, *Collect. Czech. Chem. Commun* **1968**, 33, 2266.

IV Anhang – Röntgenstrukturanalysen

Struktur Nr. 1: 2-[5-Chlor-2-(methylsulfonyl)-pyrimidin-4-yl]-1-(pyridin-2-yl)-2-oxopropionitril (**98k**).



98k

Summenformel:	$C_{13}H_9N_4O_3ClS$	($M = 336.75 \text{ g/mol}$)
Temperature:	299(2) K	
Wellenlänge:	Mo $K\alpha$ -Strahlung (0.415 nm^{-1})	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	$P2_1/c$	
Gitterkonstanten:	$a = 13.090(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.214(7) \text{ \AA}$	$\beta = 102.76(9)^\circ$
	$c = 7.627(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen der Elementarzelle:	$1484(1) \text{ \AA}^3$	
Moleküleinheiten pro Elementarzelle:	4	
Dichte (berechnet):	1.507 g/m^3	
Vermessene Reflexe:	2796	
R-Faktor:	0.054	
Rw-Faktor:	0.158	
Strukturauflösung:	SHELX-97	
Auswertung und Verfeinerung:	SHELX-97	
Bemerkungen:	Alle H-Atome wurden aus Differenzfouriersynthese gefunden und verfeinert.	

Tabelle 1: Bindungslängen [Å]

N(1)-C(1)	1.346(4)	S(1)-C(12)	1.805(3)
N(1)-C(5)	1.350(4)	C(1)-C(2)	1.406(4)
N(2)-C(7)	1.133(4)	C(1)-C(6)	1.435(4)
N(3)-C(12)	1.329(4)	C(2)-C(3)	1.381(4)
N(3)-C(11)	1.341(4)	C(3)-C(4)	1.379(5)
N(4)-C(12)	1.327(3)	C(4)-C(5)	1.360(5)
N(4)-C(9)	1.334(4)	C(6)-C(8)	1.401(4)
O(1)-C(8)	1.248(4)	C(6)-C(7)	1.430(4)
O(2)-S(1)	1.432(2)	C(8)-C(9)	1.519(4)
O(3)-S(1)	1.426(3)	C(9)-C(10)	1.396(4)
Cl(1)-C(10)	1.722(3)	C(10)-C(11)	1.377(4)
S(1)-C(13)	1.746(3)		

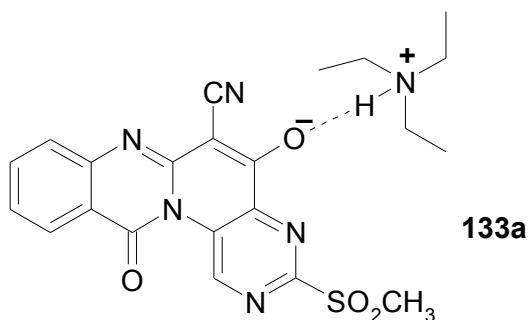
Tabelle 2: Bindungswinkel [°]

C(1)-N(1)-C(5)	123.9(3)	C(8)-C(6)-C(1)	123.1(3)
C(12)-N(3)-C(11)	114.1(2)	C(7)-C(6)-C(1)	117.2(2)
C(12)-N(4)-C(9)	116.2(2)	N(2)-C(7)-C(6)	179.0(3)
O(3)-S(1)-O(2)	116.7(2)	O(1)-C(8)-C(6)	125.2(3)
O(3)-S(1)-C(13)	110.5(2)	O(1)-C(8)-C(9)	117.0(3)
O(2)-S(1)-C(13)	110.1(2)	C(6)-C(8)-C(9)	117.8(3)
O(3)-S(1)-C(12)	107.3(1)	N(4)-C(9)-C(10)	119.7(3)
O(2)-S(1)-C(12)	106.7(1)	N(4)-C(9)-C(8)	117.2(2)
C(13)-S(1)-C(12)	104.9(1)	C(10)-C(9)-C(8)	123.1(3)
N(1)-C(1)-C(2)	116.6(3)	C(11)-C(10)-C(9)	119.0(3)
N(1)-C(1)-C(6)	118.3(2)	C(11)-C(10)-Cl(1)	120.4(2)
C(2)-C(1)-C(6)	125.0(3)	C(9)-C(10)-Cl(1)	120.6(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.0(3)	N(3)-C(11)-C(10)	121.8(3)
C(4)-C(3)-C(2)	120.6(3)	N(4)-C(12)-N(3)	129.2(2)
C(5)-C(4)-C(3)	118.6(3)	N(4)-C(12)-S(1)	114.3(2)
N(1)-C(5)-C(4)	120.3(3)	N(3)-C(12)-S(1)	116.4(2)
C(8)-C(6)-C(7)	119.7(2)		

Tabelle 3: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] gemittelte Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

	x	y	z	U(eq)
N(1)	-426(2)	3573(2)	-4474(3)	47(1)
N(2)	2945(2)	4586(2)	-4854(4)	67(1)
N(3)	4303(2)	4680(2)	1713(3)	4(1)
N(4)	2537(2)	4977(2)	144(3)	45(1)
O(1)	707(2)	3683(2)	-1159(3)	68(1)
O(2)	3960(3)	6801(2)	889(4)	79(1)
O(3)	2514(2)	6511(2)	2335(3)	65(1)
Cl(1)	3208(1)	2551(1)	-1025(1)	76(1)
S(1)	3531(1)	6275(1)	2106(1)	45(1)
C(1)	424(2)	3852(2)	-5036(4)	39(1)
C(2)	321(3)	3934(2)	-6902(4)	48(1)
C(3)	-618(3)	3728(2)	-8059(4)	52(1)
C(4)	-1461(3)	3443(2)	-7402(4)	53(1)
C(5)	-1345(3)	3364(2)	-5593(4)	52(1)
C(6)	1355(2)	4050(2)	-3706(4)	42(1)
C(7)	2244(2)	4354(2)	-4336(4)	45(1)
C(8)	1429(2)	3942(2)	-1859(4)	47(1)
C(9)	2459(2)	4178(2)	-592(4)	42(1)
C(10)	3304(2)	3599(2)	-159(4)	46(1)
C(11)	4206(3)	3869(2)	1013(4)	49(1)
C(12)	3446(2)	5170(2)	1239(3)	39(1)
C(13)	4412(3)	6214(2)	4186(5)	53(1)
H(1N)	-430(30)	3510(30)	-3370(50)	68(11)
H(2)	910(30)	4190(20)	-7190(40)	56(9)
H(3)	-670(30)	3730(20)	-9300(50)	63(10)
H(4)	-2140(30)	3300(20)	-8150(40)	54(9)
H(5)	-1880(30)	3120(30)	-5040(50)	70(11)
H(11)	4760(30)	3530(20)	1220(40)	51(9)
H(13A)	4470(30)	6770(30)	4650(50)	67(10)
H(13B)	5060(30)	6000(30)	4110(50)	68(11)
H(13C)	4120(30)	5870(20)	4860(50)	54(10)

Struktur Nr. 2: Triethylammonium-6-cyano-3-methylsulfonyl-12-oxo-12*H*-pyrimido-[4',5':5,6]pyrido[2,1-*b*]chinazolin-5-olat (**133a**).



Summenformel:	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	(M = g/mol)
Temperatur:	299(2) K	
Wellenlänge:	Mo K α -Strahlung (0.415 nm ⁻¹)	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	P2 ₁ /n	
Gitterkonstanten:	a = 9.649(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 17.226(4) Å	$\beta = 90.19(3)^\circ$
	c = 13.942(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen der Elementarzelle:	2317.3(9) Å ³	
Moleküleinheiten pro Elementarzelle:	4	
Dichte (berechnet):	1.343 g/m ³	
Unabhängige Reflexe:	4336	
R-Faktor:	0.064	
Rw-Faktor:	0.198	
Strukturauflösung:	SHELX-97	
Auswertung und Verfeinerung:	SHELX-97	
Bemerkungen:	Alle	H-Atome wurden aus
Differenzfouriersynthese		gefunden und verfeinert.

Tabelle 1: Bindungslängen [Å]

S(1)-O(3)	1.427(2)	S(1)-O(2)	1.434(3)
S(1)-C(16)	1.740(3)	S(1)-C(10)	1.815(2)
O(1)-C(8)	1.255(3)	O(4)-C(13)	1.223(3)
N(1)-C(6)	1.306(3)	N(1)-C(5)	1.395(3)
N(2)-C(10)	1.319(3)	N(2)-C(9)	1.356(3)
N(3)-C(10)	1.336(4)	N(3)-C(11)	1.345(3)
N(4)-C(6)	1.428(3)	N(4)-C(13)	1.428(3)
N(4)-C(12)	1.430(3)	N(5)-C(15)	1.154(3)
C(1)-C(2)	1.377(4)	C(1)-C(14)	1.410(4)
C(2)-C(3)	1.394(4)	C(3)-C(4)	1.382(4)
C(4)-C(5)	1.422(3)	C(5)-C(14)	1.402(4)
C(6)-C(7)	1.441(3)	C(7)-C(8)	1.406(3)
C(7)-C(15)	1.432(3)	C(8)-C(9)	1.492(3)
C(9)-C(12)	1.412(3)	C(11)-C(12)	1.398(3)
C(13)-C(14)	1.455(3)	N(1S)-C(1S)	1.467(4)
N(1S)-C(5S)	1.491(4)	N(1S)-C(3S)	1.509(5)
C(1S)-C(2S)	1.511(5)	C(3S)-C(4S)	1.510(5)
C(5S)-C(6S)	1.525(4)		

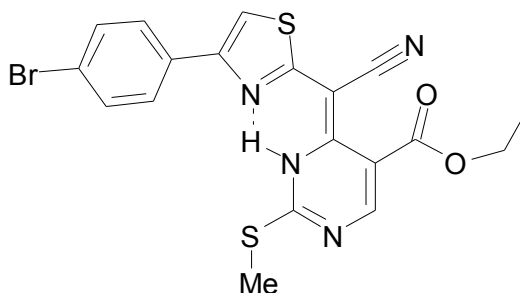
Tabelle 2: Bindungswinkel [°]

O(3)-S(1)-O(2)	118.1(2)	O(3)-S(1)-C(16)	108.9(2)
O(2)-S(1)-C(16)	110.3(2)	O(3)-S(1)-C(10)	108.9(1)
O(2)-S(1)-C(10)	107.7(1)	C(16)-S(1)-C(10)	101.8(1)
C(6)-N(1)-C(5)	118.8(2)	C(10)-N(2)-C(9)	115.8(2)
C(10)-N(3)-C(11)	114.7(2)	C(6)-N(4)-C(13)	119.5(2)
C(6)-N(4)-C(12)	120.1(2)	C(13)-N(4)-C(12)	120.4(2)
C(2)-C(1)-C(14)	120.1(3)	C(1)-C(2)-C(3)	119.8(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121.3(3)	C(3)-C(4)-C(5)	119.7(3)
N(1)-C(5)-C(14)	122.0(2)	N(1)-C(5)-C(4)	119.4(2)
C(14)-C(5)-C(4)	118.6(2)	N(1)-C(6)-N(4)	123.9(2)
N(1)-C(6)-C(7)	118.4(2)	N(4)-C(6)-C(7)	117.7(2)
C(8)-C(7)-C(15)	117.3(2)	C(8)-C(7)-C(6)	125.4(2)
C(15)-C(7)-C(6)	117.2(2)	O(1)-C(8)-C(7)	124.5(2)
O(1)-C(8)-C(9)	121.3(2)	C(7)-C(8)-C(9)	114.2(2)
N(2)-C(9)-C(12)	121.5(2)	N(2)-C(9)-C(8)	116.6(2)
C(12)-C(9)-C(8)	121.9(2)	N(2)-C(10)-N(3)	128.9(2)
N(2)-C(10)-S(1)	115.8(2)	N(3)-C(10)-S(1)	115.2(2)
N(3)-C(11)-C(12)	123.0(3)	C(11)-C(12)-C(9)	116.0(2)
C(11)-C(12)-N(4)	123.6(2)	C(9)-C(12)-N(4)	120.4(2)
O(4)-C(13)-N(4)	121.6(2)	O(4)-C(13)-C(14)	122.6(2)
N(4)-C(13)-C(14)	115.8(2)	C(5)-C(14)-C(1)	120.5(2)
C(5)-C(14)-C(13)	119.8(2)	C(1)-C(14)-C(13)	119.7(2)
N(5)-C(15)-C(7)	177.7(3)	C(1S)-N(1S)-C(5S)	116.8(5)
C(1S)-N(1S)-C(3S)	110.3(6)	C(5S)-N(1S)-C(3S)	106.1(4)
N(1S)-C(1S)-C(2S)	119.6(6)	N(1S)-C(3S)-C(4S)	118.1(4)
N(1S)-C(5S)-C(6S)	116.2(3)		

Tabelle 3: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] gemittelte Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	1618(1)	125(1)	8757(1)	53(1)
O(1)	-236(2)	-1220(1)	5682(1)	50(1)
O(2)	1306(3)	-656(1)	9034(2)	92(1)
O(3)	2673(2)	529(2)	9276(2)	83(1)
O(4)	4525(3)	1183(2)	4755(2)	97(1)
N(1)	2464(2)	-381(1)	3068(1)	42(1)
N(2)	1319(2)	-346(1)	6944(1)	42(1)
N(3)	3114(3)	583(1)	7248(2)	57(1)
N(4)	2948(2)	175(1)	4622(1)	34(1)
N(5)	-153(3)	1756(2)	3256(2)	66(1)
C(1)	5005(3)	1230(2)	2762(2)	57(1)
C(2)	5209(3)	1203(2)	1785(2)	59(1)
C(3)	4508(3)	652(2)	1235(2)	55(1)
C(4)	3614(3)	123(2)	1649(2)	52(1)
C(5)	3396(3)	140(1)	2657(2)	40(1)
C(6)	2233(2)	-340(1)	3989(2)	35(1)
C(7)	1182(2)	-835(1)	4394(2)	37(1)
C(8)	763(2)	-835(1)	5359(2)	38(1)
C(9)	1612(2)	-324(1)	5994(2)	37(1)
C(10)	2071(3)	114(2)	7494(2)	44(1)
C(11)	3409(3)	591(2)	6305(2)	57(1)
C(12)	2669(2)	157(1)	5629(2)	36(1)
C(13)	3904(3)	726(2)	4239(2)	47(1)
C(14)	4104(3)	696(2)	3205(2)	43(1)
C(15)	453(3)	-1338(1)	3749(2)	43(1)
C(16)	119(3)	686(2)	8751(2)	74(1)
N(1S)	-536(3)	-2261(1)	7132(2)	77(1)
C(1S)	-1288(12)	-2931(4)	6743(4)	297(9)
C(2S)	-2162(7)	-2836(4)	5849(7)	203(5)
C(3S)	893(6)	-2501(5)	7460(5)	211(5)
C(4S)	2031(5)	-2539(3)	6720(5)	166(4)
C(5S)	-1180(4)	-1853(2)	7962(2)	77(1)
C(6S)	-1384(6)	-2335(3)	8868(3)	116(2)

Struktur Nr. 4: 4-[4-(4-Bromphenyl)-thiazol-2-yl]-cyanomethyl-2-methylmercapto-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (**196d**).



196d

Summenformel:	$C_{19}H_{15}BrN_4O_2S_2$ (M = 272.27 g/mol)		
Temperatur:	293 K		
Wellenlänge:	Mo K_{α} -Strahlung (0.71073 Å)		
Kristallsystem:	Monoklin		
Raumgruppe:	$P2_1/c$		
Gitterkonstanten:	$a = 7.941(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 11.486(4)$ Å	$\beta = 96.79(3)^\circ$	
	$c = 22.315(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$	
Volumen der Elementarzelle:	$2021.1(13)$ Å ³		
Moleküleinheiten pro Elementarzelle:	4		
Dichte (berechnet):	1.562 g/m ³		
Vermessene Reflexe:	3571		
R-Faktor:	0.045		
Rw-Faktor:	0.1167		
Strukturauflösung:	SHELX-97		
Auswertung und Verfeinerung:	SHELX-97		
Bemerkungen:	Alle	H-Atome	wurden aus
Differenzfouriersynthese	gefunden und verfeinert.		

Tabelle 1: Bindungslängen [Å]

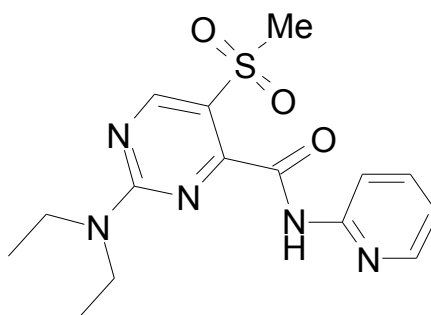
Br(1)-C(13)	1.921(4)	S(1)-C(3)	1.770(4)
S(1)-C(19)	1.810(4)	S(2)-C(9)	1.738(4)
S(2)-C(7)	1.755(4)	O(1)-C(16)	1.221(5)
O(2)-C(16)	1.359(5)	O(2)-C(17)	1.470(5)
N(1)-C(3)	1.330(5)	N(1)-C(2)	1.373(5)
N(2)-C(3)	1.357(5)	N(2)-C(4)	1.388(5)
N(3)-C(6)	1.155(4)	N(4)-C(7)	1.332(4)
N(4)-C(8)	1.400(4)	C(1)-C(2)	1.372(5)
C(1)-C(4)	1.447(5)	C(1)-C(16)	1.507(5)
C(4)-C(5)	1.411(5)	C(5)-C(6)	1.437(5)
C(5)-C(7)	1.464(5)	C(8)-C(9)	1.360(5)
C(8)-C(10)	1.472(5)	C(10)-C(15)	1.407(5)
C(10)-C(11)	1.417(5)	C(11)-C(12)	1.394(5)
C(12)-C(13)	1.392(6)	C(13)-C(14)	1.386(5)
C(14)-C(15)	1.390(5)	C(17)-C(18)	1.503(6)

Tabelle 2: Bindungswinkel [°]

C(3)-S(1)-C(19)	102.2(2)	C(9)-S(2)-C(7)	89.6(2)
C(16)-O(2)-C(17)	115.9(3)	C(3)-N(1)-C(2)	113.7(3)
C(3)-N(2)-C(4)	122.5(3)	C(7)-N(4)-C(8)	113.9(3)
C(2)-C(1)-C(4)	118.2(3)	C(2)-C(1)-C(16)	119.1(3)
C(4)-C(1)-C(16)	122.0(3)	C(1)-C(2)-N(1)	126.0(3)
N(1)-C(3)-N(2)	125.0(3)	N(1)-C(3)-S(1)	122.2(3)
N(2)-C(3)-S(1)	112.8(3)	N(2)-C(4)-C(5)	117.0(3)
N(2)-C(4)-C(1)	114.1(3)	C(5)-C(4)-C(1)	128.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	123.1(3)	C(4)-C(5)-C(7)	122.1(3)
C(6)-C(5)-C(7)	114.5(3)	N(3)-C(6)-C(5)	174.2(4)
N(4)-C(7)-C(5)	124.7(3)	N(4)-C(7)-S(2)	111.9(3)
C(5)-C(7)-S(2)	123.4(3)	C(9)-C(8)-N(4)	112.6(3)
C(9)-C(8)-C(10)	128.2(3)	N(4)-C(8)-C(10)	119.3(3)
C(8)-C(9)-S(2)	112.0(3)	C(15)-C(10)-C(11)	117.6(3)
C(15)-C(10)-C(8)	121.2(3)	C(11)-C(10)-C(8)	121.3(3)
C(12)-C(11)-C(10)	121.3(4)	C(13)-C(12)-C(11)	118.9(4)
C(14)-C(13)-C(12)	121.6(3)	C(14)-C(13)-Br(1)	118.4(3)
C(12)-C(13)-Br(1)	120.1(3)	C(13)-C(14)-C(15)	119.1(4)
C(14)-C(15)-C(10)	121.5(4)	O(1)-C(16)-O(2)	123.8(4)
O(1)-C(16)-C(1)	124.0(3)	O(2)-C(16)-C(1)	112.1(3)
O(2)-C(17)-C(18)	111.7(4)		

Tabelle 3: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] gemittelte Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	1512(1)	9602(1)	3496(1)	65(1)
S(1)	3672(2)	3708(1)	4366(1)	52(1)
S(2)	959(1)	5871(1)	6867(1)	47(1)
O(1)	4589(4)	1807(2)	7193(1)	58(1)
O(2)	3746(3)	117(2)	6715(1)	48(1)
N(1)	4032(4)	1756(3)	5061(1)	44(1)
N(2)	3138(4)	3514(3)	5495(1)	40(1)
N(3)	1276(5)	3013(3)	7475(2)	56(1)
N(4)	1910(4)	5488(2)	5824(1)	37(1)
C(1)	3609(5)	1850(3)	6128(2)	38(1)
C(2)	4055(5)	1287(3)	5628(2)	43(1)
C(3)	3632(5)	2881(3)	5033(2)	39(1)
C(4)	3014(4)	3039(3)	6060(2)	36(1)
C(5)	2269(5)	3739(3)	6477(2)	35(1)
C(6)	1780(5)	3299(3)	7034(2)	39(1)
C(7)	1780(4)	4950(3)	6346(2)	35(1)
C(8)	1398(4)	6655(3)	5815(2)	34(1)
C(9)	855(5)	6996(3)	6343(2)	45(1)
C(10)	1474(4)	7346(3)	5263(2)	35(1)
C(11)	1498(5)	6804(3)	4694(2)	45(1)
C(12)	1518(5)	7459(4)	4169(2)	46(1)
C(13)	1540(5)	8669(3)	4212(2)	41(1)
C(14)	1583(5)	9231(3)	4763(2)	46(1)
C(15)	1538(5)	8570(3)	5283(2)	45(1)
C(16)	4004(5)	1286(3)	6738(2)	41(1)
C(17)	4332(6)	-532(4)	7268(2)	57(1)
C(18)	3010(7)	-556(5)	7698(2)	75(2)
C(19)	4168(6)	2614(4)	3830(2)	58(1)

Struktur Nr. 3: N-(Pyridyl-2)-2-diethylamino-5-methylsulfonyl-4-pyrimidinecarboxamid
(168a).**168a**

Summenformel:	$C_{15}H_{19}N_5O_3S$	(M = 349.41 g/mol)
Temperatur:	299(2) K	
Wellenlänge:	Mo K α -Strahlung (0.71093 Å)	
Kristallsystem:	monoklin	
Raumgruppe:	P21/n	
Gitterkonstanten:	$a = 12.800(1) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 14.019(4) \text{ Å}$	$\beta = 107.519(9)^\circ$
	$c = 20.178(2) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen der Elementarzelle:	$3452.9(11) \text{ Å}^3$	
Moleküleinheiten pro Elementarzelle:	8	
Dichte (berechnet)	1.344 g/m^3	
Vermessene Reflexe:	7172	
R-Faktor:	0.0488	
Rw-Faktor:	0.1315	

Tabelle 1: Bindungslängen [Å]

C(1)-S(1)	1.745(3)	C(16)-S(2)	1.742(3)
C(1)-H(1A)	0.9600	C(16)-H(16A)	0.9600
C(1)-H(1B)	0.9600	C(16)-H(16B)	0.9600
C(1)-H(1C)	0.9600	C(16)-H(16C)	0.9600
C(2)-C(3)	1.385(3)	C(17)-C(18)	1.389(4)
C(2)-C(5)	1.393(3)	C(17)-C(20)	1.394(4)
C(2)-S(1)	1.756(3)	C(17)-S(2)	1.762(3)
C(3)-N(1)	1.323(3)	C(18)-N(6)	1.315(3)
C(3)-H(3A)	0.9300	C(18)-H(18A)	0.9300
C(4)-N(5)	1.334(4)	C(19)-N(10)	1.336(3)
C(4)-N(1)	1.344(3)	C(19)-N(6)	1.355(3)
C(4)-N(2)	1.363(3)	C(19)-N(7)	1.363(3)
C(5)-N(2)	1.318(3)	C(20)-N(7)	1.322(3)
C(5)-C(6)	1.514(3)	C(20)-C(21)	1.512(3)
C(6)-O(3)	1.213(3)	C(21)-O(6)	1.218(3)
C(6)-N(3)	1.354(3)	C(21)-N(8)	1.352(3)
C(7)-N(4)	1.326(3)	C(22)-N(9)	1.331(3)
C(7)-C(11)	1.387(3)	C(22)-C(26)	1.382(3)
C(7)-N(3)	1.405(3)	C(22)-N(8)	1.399(3)
C(8)-N(4)	1.341(3)	C(23)-N(9)	1.339(3)
C(8)-C(9)	1.359(4)	C(23)-C(24)	1.372(4)
C(8)-H(8A)	0.9300	C(23)-H(23A)	0.9300
C(9)-C(10)	1.374(5)	C(24)-C(25)	1.365(4)
C(9)-H(9A)	0.9300	C(24)-H(24A)	0.9300
C(10)-C(11)	1.379(4)	C(25)-C(26)	1.373(4)
C(10)-H(10A)	0.9300	C(25)-H(25A)	0.9300
C(11)-H(11A)	0.9300	C(26)-H(26A)	0.9300
C(12)-C(13)	1.369(7)	C(27)-N(10)	1.465(4)
C(12)-N(5)	1.507(5)	C(27)-C(28)	1.491(5)
C(12)-H(12A)	0.9700	C(27)-H(27A)	0.9700
C(12)-H(12B)	0.9700	C(27)-H(27B)	0.9700
C(13)-H(13A)	0.9600	C(28)-H(28A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600	C(28)-H(28B)	0.9600
C(13)-H(13C)	0.9600	C(28)-H(28C)	0.9600
C(14)-N(5)	1.465(4)	C(29)-N(10)	1.473(4)
C(14)-C(15)	1.494(6)	C(29)-C(30)	1.494(5)
C(14)-H(14A)	0.9700	C(29)-H(29A)	0.9700
C(14)-H(14B)	0.9700	C(29)-H(29B)	0.9700
C(15)-H(15A)	0.9600	C(30)-H(30A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600	C(30)-H(30B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600	C(30)-H(30C)	0.9600
N(3)-H(3N)	0.8600	N(8)-H(8N)	0.8600
O(1)-S(1)	1.437(2)	O(4)-S(2)	1.430(2)
O(2)-S(1)	1.426(2)	O(5)-S(2)	1.430(2)

Tabelle 2: Bindungswinkel [°]

S(1)-C(1)-H(1A)	109.5	S(2)-C(16)-H(16A)	109.5
S(1)-C(1)-H(1B)	109.5	S(2)-C(16)-H(16B)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
S(1)-C(1)-H(1C)	109.5	S(2)-C(16)-H(16C)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(3)-C(2)-C(5)	116.0(2)	C(18)-C(17)-C(20)	115.5(2)
C(3)-C(2)-S(1)	120.0(2)	C(18)-C(17)-S(2)	119.6(2)
C(5)-C(2)-S(1)	123.96(18)	C(20)-C(17)-S(2)	124.47(19)

N(1)-C(3)-C(2)	124.0(2)	N(6)-C(18)-C(17)	124.1(2)
N(1)-C(3)-H(3A)	118.0	N(6)-C(18)-H(18A)	118.0
C(2)-C(3)-H(3A)	118.0	C(17)-C(18)-H(18A)	118.0
N(5)-C(4)-N(1)	117.1(2)	N(10)-C(19)-N(6)	117.8(2)
N(5)-C(4)-N(2)	117.4(2)	N(10)-C(19)-N(7)	117.6(2)
N(1)-C(4)-N(2)	125.4(2)	N(6)-C(19)-N(7)	124.6(2)
N(2)-C(5)-C(2)	122.2(2)	N(7)-C(20)-C(17)	122.7(2)
N(2)-C(5)-C(6)	114.7(2)	N(7)-C(20)-C(21)	114.9(2)
C(2)-C(5)-C(6)	123.1(2)	C(17)-C(20)-C(21)	122.4(2)
O(3)-C(6)-N(3)	126.3(2)	O(6)-C(21)-N(8)	125.9(2)
O(3)-C(6)-C(5)	119.9(2)	O(6)-C(21)-C(20)	121.8(2)
N(3)-C(6)-C(5)	113.8(2)	N(8)-C(21)-C(20)	112.3(2)
N(4)-C(7)-C(11)	122.8(2)	N(9)-C(22)-C(26)	123.4(2)
N(4)-C(7)-N(3)	113.4(2)	N(9)-C(22)-N(8)	113.2(2)
C(11)-C(7)-N(3)	123.8(2)	C(26)-C(22)-N(8)	123.3(2)
N(4)-C(8)-C(9)	124.2(3)	N(9)-C(23)-C(24)	124.0(3)
N(4)-C(8)-H(8A)	117.9	N(9)-C(23)-H(23A)	118.0
C(9)-C(8)-H(8A)	117.9	C(24)-C(23)-H(23A)	118.0
C(8)-C(9)-C(10)	117.6(3)	C(25)-C(24)-C(23)	118.2(3)
C(8)-C(9)-H(9A)	121.2	C(25)-C(24)-H(24A)	120.9
C(10)-C(9)-H(9A)	121.2	C(23)-C(24)-H(24A)	120.9
C(9)-C(10)-C(11)	120.0(3)	C(24)-C(25)-C(26)	119.6(3)
C(9)-C(10)-H(10A)	120.0	C(24)-C(25)-H(25A)	120.2
C(11)-C(10)-H(10A)	120.0	C(26)-C(25)-H(25A)	120.2
C(10)-C(11)-C(7)	117.9(3)	C(25)-C(26)-C(22)	118.3(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	121.0	C(25)-C(26)-H(26A)	120.9
C(7)-C(11)-H(11A)	121.0	C(22)-C(26)-H(26A)	120.9
C(13)-C(12)-N(5)	105.5(6)	N(10)-C(27)-C(28)	112.9(3)
C(13)-C(12)-H(12A)	110.6	N(10)-C(27)-H(27A)	109.0
N(5)-C(12)-H(12A)	110.6	C(28)-C(27)-H(27A)	109.0
C(13)-C(12)-H(12B)	110.6	N(10)-C(27)-H(27B)	109.0
N(5)-C(12)-H(12B)	110.6	C(28)-C(27)-H(27B)	109.0
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.8	H(27A)-C(27)-H(27B)	107.8
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5	C(27)-C(28)-H(28A)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5	C(27)-C(28)-H(28B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5	H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5	C(27)-C(28)-H(28C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5	H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5
N(5)-C(14)-C(15)	111.8(3)	N(10)-C(29)-C(30)	113.4(3)
N(5)-C(14)-H(14A)	109.3	N(10)-C(29)-H(29A)	108.9
C(15)-C(14)-H(14A)	109.3	C(30)-C(29)-H(29A)	108.9
N(5)-C(14)-H(14B)	109.3	N(10)-C(29)-H(29B)	108.9
C(15)-C(14)-H(14B)	109.3	C(30)-C(29)-H(29B)	108.9
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.9	H(29A)-C(29)-H(29B)	107.7
C(14)-C(15)-H(15A)	109.5	C(29)-C(30)-H(30A)	109.5
C(14)-C(15)-H(15B)	109.5	C(29)-C(30)-H(30B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5	C(29)-C(30)-H(30C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(3)-N(1)-C(4)	115.5(2)	C(18)-N(6)-C(19)	116.1(2)
C(5)-N(2)-C(4)	116.9(2)	C(20)-N(7)-C(19)	116.9(2)
C(6)-N(3)-C(7)	127.5(2)	C(21)-N(8)-C(22)	127.5(2)
C(6)-N(3)-H(3N)	116.3	C(21)-N(8)-H(8N)	116.3
C(7)-N(3)-H(3N)	116.3	C(22)-N(8)-H(8N)	116.3
C(7)-N(4)-C(8)	117.4(2)	C(22)-N(9)-C(23)	116.6(2)
C(4)-N(5)-C(14)	121.9(3)	C(19)-N(10)-C(27)	122.6(2)
C(4)-N(5)-C(12)	121.4(3)	C(19)-N(10)-C(29)	120.7(2)
C(14)-N(5)-C(12)	116.3(3)	C(27)-N(10)-C(29)	116.7(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118.87(14)	O(4)-S(2)-O(5)	118.93(16)
O(2)-S(1)-C(1)	108.81(15)	O(4)-S(2)-C(16)	107.90(16)

O(1)-S(1)-C(1)	107.74(16)	O(5)-S(2)-C(16)	108.38(15)
O(2)-S(1)-C(2)	108.43(13)	O(4)-S(2)-C(17)	106.26(13)
O(1)-S(1)-C(2)	107.11(13)	O(5)-S(2)-C(17)	107.94(14)
C(1)-S(1)-C(2)	105.04(13)	C(16)-S(2)-C(17)	106.84(13)

Tabelle 3: Torsionswinkel [°]

C(5)-C(2)-C(3)-N(1)	-1.1(4)	C(20)-C(17)-C(18)-N(6)	-2.5(4)
S(1)-C(2)-C(3)-N(1)	179.9(2)	S(2)-C(17)-C(18)-N(6)	170.5(2)
C(3)-C(2)-C(5)-N(2)	1.5(4)	C(18)-C(17)-C(20)-N(7)	2.0(4)
S(1)-C(2)-C(5)-N(2)	-179.57(19)	S(2)-C(17)-C(20)-N(7)	-170.68(19)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	178.7(2)	C(18)-C(17)-C(20)-C(21)	-178.6(2)
S(1)-C(2)-C(5)-C(6)	-2.3(3)	S(2)-C(17)-C(20)-C(21)	8.7(3)
N(2)-C(5)-C(6)-O(3)	105.6(3)	N(7)-C(20)-C(21)-O(6)	-124.2(3)
C(2)-C(5)-C(6)-O(3)	-71.9(3)	C(17)-C(20)-C(21)-O(6)	56.3(4)
N(2)-C(5)-C(6)-N(3)	-71.5(3)	N(7)-C(20)-C(21)-N(8)	54.4(3)
C(2)-C(5)-C(6)-N(3)	111.0(3)	C(17)-C(20)-C(21)-N(8)	-125.1(3)
N(4)-C(8)-C(9)-C(10)	0.8(5)	N(9)-C(23)-C(24)-C(25)	0.3(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.8(5)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.6(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(7)	0.1(4)	C(24)-C(25)-C(26)-C(22)	-0.2(5)
N(4)-C(7)-C(11)-C(10)	0.7(4)	N(9)-C(22)-C(26)-C(25)	1.3(4)
N(3)-C(7)-C(11)-C(10)	-179.2(2)	N(8)-C(22)-C(26)-C(25)	-175.4(3)
C(2)-C(3)-N(1)-C(4)	-1.0(4)	C(17)-C(18)-N(6)-C(19)	0.1(4)
N(5)-C(4)-N(1)-C(3)	-179.3(3)	N(10)-C(19)-N(6)-C(18)	-175.7(2)
N(2)-C(4)-N(1)-C(3)	3.2(4)	N(7)-C(19)-N(6)-C(18)	3.1(4)
C(2)-C(5)-N(2)-C(4)	0.4(4)	C(17)-C(20)-N(7)-C(19)	0.8(4)
C(6)-C(5)-N(2)-C(4)	-177.1(2)	C(21)-C(20)-N(7)-C(19)	-178.6(2)
N(5)-C(4)-N(2)-C(5)	179.6(3)	N(10)-C(19)-N(7)-C(20)	175.3(2)
N(1)-C(4)-N(2)-C(5)	-2.9(4)	N(6)-C(19)-N(7)-C(20)	-3.6(4)
O(3)-C(6)-N(3)-C(7)	2.4(4)	O(6)-C(21)-N(8)-C(22)	-7.4(5)
C(5)-C(6)-N(3)-C(7)	179.3(2)	C(20)-C(21)-N(8)-C(22)	174.0(2)
N(4)-C(7)-N(3)-C(6)	172.6(2)	N(9)-C(22)-N(8)-C(21)	160.8(3)
C(11)-C(7)-N(3)-C(6)	-7.5(4)	C(26)-C(22)-N(8)-C(21)	-22.2(4)
C(11)-C(7)-N(4)-C(8)	-0.8(4)	C(26)-C(22)-N(9)-C(23)	-1.6(4)
N(3)-C(7)-N(4)-C(8)	179.2(2)	N(8)-C(22)-N(9)-C(23)	175.4(2)
C(9)-C(8)-N(4)-C(7)	0.0(4)	C(24)-C(23)-N(9)-C(22)	0.8(4)
N(1)-C(4)-N(5)-C(14)	0.6(5)	N(6)-C(19)-N(10)-C(27)	176.3(3)
N(2)-C(4)-N(5)-C(14)	178.3(3)	N(7)-C(19)-N(10)-C(27)	-2.7(4)
N(1)-C(4)-N(5)-C(12)	-171.5(4)	N(6)-C(19)-N(10)-C(29)	-1.4(4)
N(2)-C(4)-N(5)-C(12)	6.2(5)	N(7)-C(19)-N(10)-C(29)	179.6(3)
C(15)-C(14)-N(5)-C(4)	-84.6(5)	C(28)-C(27)-N(10)-C(19)	103.6(3)
C(15)-C(14)-N(5)-C(12)	87.9(5)	C(28)-C(27)-N(10)-C(29)	-78.6(4)
C(13)-C(12)-N(5)-C(4)	-94.8(5)	C(30)-C(29)-N(10)-C(19)	88.0(4)
C(13)-C(12)-N(5)-C(14)	92.7(5)	C(30)-C(29)-N(10)-C(27)	-89.9(4)
C(3)-C(2)-S(1)-O(2)	150.2(2)	C(18)-C(17)-S(2)-O(4)	-11.7(3)
C(5)-C(2)-S(1)-O(2)	-28.7(3)	C(20)-C(17)-S(2)-O(4)	160.7(2)
C(3)-C(2)-S(1)-O(1)	20.8(3)	C(18)-C(17)-S(2)-O(5)	-140.3(2)
C(5)-C(2)-S(1)-O(1)	-158.1(2)	C(20)-C(17)-S(2)-O(5)	32.1(3)
C(3)-C(2)-S(1)-C(1)	-93.6(2)	C(18)-C(17)-S(2)-C(16)	103.3(2)
C(5)-C(2)-S(1)-C(1)	87.5(2)	C(20)-C(17)-S(2)-C(16)	-84.3(2)

Tabelle 4: Atomkoordinaten [$\times 10^4$] gemittelte Temperaturfaktoren [$\text{\AA}^2 \cdot 10^3$]

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5124(3)	6660(2)	-280(2)	67(1)
C(2)	6088(2)	7511(2)	1003(1)	42(1)
C(3)	7211(2)	7642(2)	1178(1)	51(1)
C(4)	7071(2)	9119(2)	1586(1)	50(1)
C(5)	5493(2)	8259(2)	1165(1)	40(1)
C(6)	4259(2)	8246(2)	998(1)	41(1)
C(7)	2818(2)	8165(2)	1584(1)	38(1)
C(8)	1719(2)	7969(2)	2276(2)	57(1)
C(9)	787(2)	8120(2)	1745(2)	60(1)
C(10)	892(2)	8291(2)	1097(2)	64(1)
C(11)	1917(2)	8317(2)	1006(1)	52(1)
C(12)	6928(3)	10690(3)	2114(3)	116(2)
C(13)	6603(5)	11320(5)	1572(4)	175(3)
C(14)	8744(3)	10057(3)	2054(2)	85(1)
C(15)	9327(4)	9650(5)	2752(2)	131(2)
N(1)	7721(2)	8425(2)	1471(1)	51(1)
N(2)	5965(2)	9055(2)	1455(1)	49(1)
N(3)	3907(2)	8183(1)	1566(1)	41(1)
N(4)	2730(2)	7987(2)	2210(1)	48(1)
N(5)	7556(2)	9924(2)	1874(2)	76(1)
O(1)	6353(2)	5734(2)	770(1)	80(1)
O(2)	4534(2)	6263(2)	807(1)	73(1)
O(3)	3686(2)	8328(2)	401(1)	58(1)
S(1)	5499(1)	6440(1)	612(1)	52(1)
C(16)	1919(3)	10365(2)	-45(2)	63(1)
C(17)	2798(2)	10849(2)	1368(1)	44(1)
C(18)	3822(2)	10522(2)	1759(1)	49(1)
C(19)	3288(2)	10446(2)	2731(1)	47(1)
C(20)	2020(2)	10921(2)	1722(1)	43(1)
C(21)	857(2)	11244(2)	1371(1)	49(1)
C(22)	-405(2)	12520(2)	1486(1)	43(1)
C(23)	-1481(2)	13585(2)	1824(2)	57(1)
C(24)	-2171(2)	13681(2)	1159(2)	62(1)
C(25)	-1956(2)	13158(2)	645(2)	61(1)
C(26)	-1062(2)	12563(2)	804(1)	58(1)
C(27)	2771(3)	10478(2)	3809(2)	65(1)
C(28)	2303(3)	9580(3)	3996(2)	90(1)
C(29)	4659(3)	10005(3)	3819(2)	70(1)
C(30)	5430(3)	10819(3)	4071(2)	110(2)
N(6)	4087(2)	10320(2)	2425(1)	53(1)
N(7)	2242(2)	10720(2)	2390(1)	47(1)
N(8)	567(2)	11993(2)	1700(1)	50(1)
N(9)	-605(2)	13011(2)	2000(1)	48(1)
N(10)	3547(2)	10308(2)	3416(1)	58(1)
O(4)	3675(2)	11356(2)	437(1)	88(1)
O(5)	1910(2)	12084(2)	409(1)	86(1)
O(6)	270(2)	10841(2)	859(1)	69(1)
S(2)	2605(1)	11263(1)	515(1)	58(1)

Tabelle 5: Temperaturfaktoren

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	70(2)	59(2)	69(2)	-16(2)	15(2)	-7(2)
C(2)	37(1)	41(1)	47(1)	2(1)	10(1)	1(1)
C(3)	43(1)	50(2)	61(2)	-1(1)	18(1)	6(1)
C(4)	39(1)	57(2)	56(2)	-8(1)	17(1)	-10(1)
C(5)	37(1)	41(1)	42(1)	1(1)	11(1)	-2(1)
C(6)	37(1)	37(1)	48(1)	-5(1)	11(1)	-1(1)
C(7)	33(1)	31(1)	50(1)	-3(1)	11(1)	0(1)
C(8)	48(2)	61(2)	68(2)	2(1)	27(1)	2(1)
C(9)	38(1)	58(2)	90(2)	-3(2)	24(1)	3(1)
C(10)	34(1)	74(2)	77(2)	7(2)	5(1)	7(1)
C(11)	39(1)	60(2)	53(2)	6(1)	8(1)	3(1)
C(12)	71(3)	81(3)	173(5)	-9(3)	5(3)	-16(2)
C(13)	100(4)	142(5)	272(9)	86(6)	38(5)	-27(4)
C(14)	50(2)	88(3)	120(3)	-38(2)	30(2)	-30(2)
C(15)	73(3)	223(6)	92(3)	-62(4)	14(2)	-13(3)
N(1)	37(1)	60(1)	56(1)	-7(1)	16(1)	-3(1)
N(2)	38(1)	48(1)	62(1)	-10(1)	16(1)	-7(1)
N(3)	31(1)	47(1)	43(1)	-1(1)	6(1)	-2(1)
N(4)	38(1)	56(1)	50(1)	2(1)	13(1)	1(1)
N(5)	47(1)	62(2)	123(2)	-35(2)	30(2)	-17(1)
O(1)	78(2)	43(1)	111(2)	1(1)	17(1)	17(1)
O(2)	72(1)	58(1)	97(2)	-4(1)	37(1)	-19(1)
O(3)	45(1)	83(1)	45(1)	-1(1)	8(1)	-1(1)
S(1)	52(1)	35(1)	69(1)	0(1)	17(1)	0(1)
C(16)	74(2)	60(2)	52(2)	2(1)	16(1)	-2(2)
C(17)	41(1)	41(1)	48(1)	-2(1)	10(1)	-3(1)
C(18)	42(1)	49(1)	59(2)	-1(1)	19(1)	2(1)
C(19)	46(1)	41(1)	54(2)	2(1)	14(1)	7(1)
C(20)	39(1)	35(1)	51(1)	-6(1)	9(1)	0(1)
C(21)	40(1)	49(2)	52(2)	-7(1)	6(1)	1(1)
C(22)	34(1)	44(1)	47(1)	0(1)	6(1)	0(1)
C(23)	47(2)	59(2)	66(2)	-1(1)	16(1)	12(1)
C(24)	39(1)	55(2)	82(2)	12(2)	6(1)	10(1)
C(25)	48(2)	63(2)	58(2)	7(2)	-5(1)	2(1)
C(26)	50(2)	65(2)	48(2)	-5(1)	-2(1)	7(1)
C(27)	75(2)	65(2)	60(2)	5(1)	28(2)	18(2)
C(28)	89(3)	84(3)	105(3)	12(2)	42(2)	10(2)
C(29)	69(2)	78(2)	57(2)	14(2)	12(2)	32(2)
C(30)	77(3)	108(3)	113(3)	-3(3)	-21(2)	8(2)
N(6)	44(1)	57(1)	56(1)	2(1)	14(1)	11(1)
N(7)	41(1)	44(1)	54(1)	-1(1)	14(1)	6(1)
N(8)	37(1)	56(1)	46(1)	-11(1)	-2(1)	9(1)
N(9)	40(1)	52(1)	50(1)	2(1)	10(1)	7(1)
N(10)	59(1)	63(2)	50(1)	7(1)	16(1)	24(1)
O(4)	74(2)	117(2)	74(2)	19(1)	27(1)	-32(1)
O(5)	116(2)	48(1)	79(2)	14(1)	8(1)	8(1)
O(6)	47(1)	70(1)	76(1)	-29(1)	-2(1)	3(1)
S(2)	63(1)	52(1)	55(1)	9(1)	13(1)	-10(1)

Yevgen Blyumin
Parsevalstr. 11
64347 Griesheim

07.04.2004

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Blyumin', is centered on the page.

Yevgen Blyumin
Parsevalstr. 11
64347 Griesheim

07.04.2004

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Blyumin', written in a cursive style.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Yevgen Blyumin

geboren am 03.02.1975 in Kiew (Ukraine)

Ukrainische Staatsangehörigkeit

Anschrift: Parsevalstr. 11, 64347, Griesheim.

Schulausbildung

09/1982-06/1992 Mittelschule Schule Nr 138 in Kiew, Ukraine
Abschluss: Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung

09/1992-06/1998 Studium der Chemie an der Kiewer Taras Schevchenko Universität,
Kiew, Ukraine.
Masterarbeit, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Yu. M. Volovenko.
10/1998-06/2000 Doktorand an der Kiewer Taras Schevchenko Universität, Kiew,
Ukraine, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Yu. M. Volovenko.
8/2000-09/2001 Wissenschaftliche Arbeit in Rahmen eines DAAD-Stipendiums an
der TU Darmstadt, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Hans Neunhoeffer.
seit 09/2001 Anfertigung der Dissertation im Fach Organische Chemie unter
Leitung von Prof. Dr. Hans Neunhoeffer; Technische Universität
Darmstadt.

Berufstätigkeit

seit 09/2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie,
Technische Universität Darmstadt

